

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ディアコミットドライシロップ分包250 mg、同ドライシロップ分包500 mg、同カプセル250 mg
〔一 般 名〕 スチリペントール
〔申 請 者〕 Meiji Seikaファルマ株式会社
〔申請年月日〕 平成23年12月27日

〔審 議 結 果〕

平成24年8月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

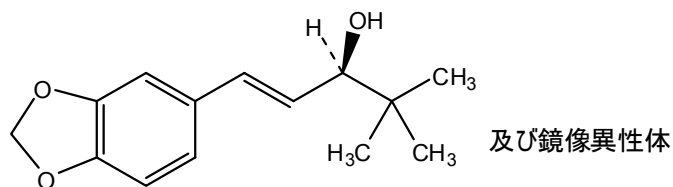
平成 24 年 8 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg、 同カプセル 250 mg
[一 般 名]	スチリペントール
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 27 日
[剤形・含量]	ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg: 1 包中にスチリペントール 250 又は 500 mg を含有するドライシロップ剤 ディアコミットカプセル 250 mg: 1 カプセル中にスチリペントール 250 mg を含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式: $C_{14}H_{18}O_3$

分子量: 234.29

化学名:

(日本名) (1*E*,3*RS*)-1-(ベンゾ[*d*][1,3]ジオキソール-5-イル)-4,4-ジメチルペンタ-1-エン-3-オール

(英 名) (1*E*,3*RS*)-1-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,4-dimethylpent-1-en-3-ol

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 3 月 9 日付薬食審査発 0309 第 11 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)、医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 24 年 8 月 13 日

[販 売 名] ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg、
同カプセル 250 mg
[一 般 名] スチリペントール
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 27 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のクロバザム（CLB）及びバルプロ酸ナトリウム（VPA）で十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対する CLB 及び VPA との併用療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、併用抗てんかん薬の種類等と本剤の安全性及び有効性の関係、本剤が呼吸器系及び心血管系へ及ぼす影響、肝又は腎機能障害患者における安全性、肝機能障害、腎機能障害、血液障害、神経系障害、精神障害及び皮膚障害に関連する有害事象の発現状況、食欲減退に関連する有害事象及び成長への影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法
[用法・用量] 通常、1 歳以上の患者には、スチリペントールとして 1 日 50 mg/kg を 1 日 2 ～3 回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は 1 日 20 mg/kg から開始し、1 週間以上の間隔をあけ 10 mg/kg ずつ増量する。ただし、体重 50 kg 以上の患者には、スチリペントールとして 1 日 1000 mg から投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけ 500 mg ずつ増量する。
なお、1 日最大投与量は 50 mg/kg 又は 2500 mg のいずれか低い方を超えないこととする。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 25 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg、 同カプセル 250 mg
[一 般 名]	スチリペントール
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 27 日
[剤形・含量]	ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg: 1 包中にスチリペントール 250 又は 500 mg を含有するドライシロップ剤 ディアコミットカプセル 250 mg: 1 カプセル中にスチリペントール 250 mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバ ルプロ酸ナトリウムとの併用療法
[申請時用法・用量]	通常、スチリペントールとして 20 mg/kg を初期用量とし、1 日 2～3 回に分 割して食中又は食直後に経口投与する。以後、維持用量である 1 日 50 mg/kg まで 1 週間以上の間隔をあけ 10 mg/kg ずつ増量する。ただし、体重 50 kg 以 上の患者には 1000 mg/日を初期用量とする。なお、1 日最大投与量は 2500 mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

Dravet 症候群は、乳児重症ミオクロニーてんかん (Severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI) 及び SMEI 辺縁例/境界例 (SMEI に類似した臨床像を示しながら、ミオクロヌスが出現しない患者; 以下、SMEI 辺縁群) を含むてんかん症候群であり、薬剤抵抗性で治療が困難な疾患である (Berg AT et al, *Epilepsia*, 51: 676-685, 2010)。また、Dravet 症候群におけるけいれん発作は消失せず継続し、けいれん重積も起こしやすいため、長期予後は不良で、死亡率は 16～19 %とされており、半数以上が IQ50 以下とされている (Roger J et al editors, 井上有史監修, てんかん症候群－乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第4版, 中山書店, 89-112, 2008)。なお、本邦における患者数は、約 3000～6000 人と推定されている (岡鋈次ら, 厚生省 精神・神経疾患研究委託費研究報告書 神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究, 平成 6・7・8 年度 総括研究報告書: 54-59, 1997、Oka E et al, *Epilepsia*, 47: 626-630, 2006)。

本剤の有効成分であるスチリペントール (本薬) は、BIOCODEX 社 (フランス) で開発された芳香族アリルアルコールである。海外では 1970 年代より様々なてんかん及びてんかん症候群に対する治療

効果について検討がなされ、これらの臨床試験成績をもとに、2003 年 1 月にフランスにおいて SMEI に限定した未承認薬の暫定使用承認制度（cohort authorizations temporaires d'utilisation: cohort ATU）の適用を受け、2007 年 1 月には欧州で「クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI、Dravet 症候群）患者¹⁾の難治性の全般性強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法」の効能・効果で承認されている。なお、欧州における承認は条件付承認であり、製造販売後臨床試験を実施するとともに 1 年ごとにその内容を見直すこととされている（欧州での経緯については、「4. 臨床に関する資料の概要、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）欧州における承認審査の経緯について」の項参照）。

本邦においては、2007 年 7 月に開催された第 13 回未承認薬使用問題検討会議において早期に治験が開始されるべきとされ、2010 年 4 月から臨床試験が開始された。今般申請者は、「クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

なお本剤は、2010 年 2 月 17 日付で未承認薬開発支援事業による開発支援品目に選定されており（平成 22 年 2 月 17 日付医政発 0217 号第 4 号）、2011 年 3 月 9 日付で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23 薬）第 239 号、平成 23 年 3 月 9 日付薬食審査発 0309 第 11 号）。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

1) 特性

原薬は、白色～微黄色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形、密度及び粒子径について検討されている。原薬は吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、赤外吸収（IR）スペクトル、質量スペクトル（MS）及び紫外吸収（UV）スペクトルにより確認されている。本薬は分子中に 1 個の不斉炭素有するラセミ体であり、旋光性を示さないことが確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] を出発物質として合成される。重要工程として、[REDACTED] を行う工程及び [REDACTED] を行う工程が設定されており、重要中間体として、[REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、溶解性、確認試験（[REDACTED] の呈色反応、IR、液体クロマトグラフィー（HPLC））、旋光度、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED]、重金属、[REDACTED]、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（GC））、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（HPLC）

¹⁾ 欧州における効能・効果では「乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）」と「Dravet 症候群」が同義として扱われているが、Dravet 症候群には SMEI（中核群）だけでなく SMEI 辺縁群も含まれることから、以降の記載では、SMEI（中核群）のみを指す用語として「SMEI」を定義し、用いることとする。

が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、試験期間中原薬は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 (3 ロット)	25℃	60 % RH	ポリエチレン袋 (二重)	36 ヶ月
加速試験		40℃	75 % RH	+ファイバードラム	12 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラム中で室温保存するとき、 ヶ月と設定された。

(2) 製剤 (カプセル)

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤 (カプセル) は、原薬、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを充てんした明るい帯紫赤色の硬カプセルであり、1 カプセル中に原薬を 250 mg 含有する。

2) 製造方法

製剤 (カプセル) の製造工程は、混合、 、 、整粒、カプセル充てん及び包装からなり、 、 及び 工程が重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤 (カプセル) の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (HPLC)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、製剤均一性 (質量偏差試験)、崩壊性、溶出性及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤 (カプセル) の安定性試験は表 2 のとおりであり、申請製剤 (ボトル包装 (60 カプセル/50 mL)) とは原薬の製造所及び製造方法又は包装単位が異なる製剤ロットのデータも利用されている。また、光安定性試験の結果、製剤 (カプセル) は光に安定であった。

表 2 製剤 (カプセル) の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 (1 ロット)	25℃	60 % RH	ボトル包装 (60 カプセル/50 mL)	24 ヶ月
	実生産 (1 ロット) パイロット ^{a)} (2 ロット)			ボトル包装 (90 カプセル/75 mL)	36 ヶ月
中間的試験	実生産 (1 ロット)	30℃	65 % RH	ボトル包装 (60 カプセル/50 mL)	12 ヶ月
	実生産 (1 ロット)			ボトル包装 (90 カプセル/75 mL)	36 ヶ月
加速試験	実生産 (1 ロット)	40℃	75 % RH	ボトル包装 (60 カプセル/50 mL)	6 ヶ月
	実生産 (1 ロット) パイロット ^{a)} (2 ロット)			ボトル包装 (90 カプセル/75 mL)	12 ヶ月

a) 申請製造所とは製造所及び製造方法が異なる原薬 (旧原薬) が使用されている。

以上より、製剤 (カプセル) の有効期間は、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(3) 製剤 (ドライシロップ)

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤（ドライシロップ）は、原薬、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、デキストリン、食用赤色 3 号、酸化チタン、アスパルテーム、XXXXXXXXXX、カルメロースナトリウム EP 及びヒドロキシエチルセルロースからなる、ごくうすい帯赤白色のドライシロップであり、1 包中に原薬を 250 又は 500 mg 含有する。本剤は用時懸濁が必要であるが、1 分間程度の振とうによりほぼ完全に懸濁できることが確認されている。

2) 製造方法

製剤（ドライシロップ）の製造工程は、混合、XXXXXXXXXX、XXXXXX、整粒及び包装からなり、XXXXXX、XXXXXX及びXXXXXX工程が重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤（ドライシロップ）の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤（ドライシロップ）の安定性試験は、250 mg 分包品及び 500 mg 分包品についてそれぞれ表 3 及び表 4 のとおりであり、250 mg 分包品では旧原薬を使用した製剤ロットのデータも利用されている。また、光安定性試験の結果、製剤（ドライシロップ）は光に安定であった。

表 3 製剤（ドライシロップ、250 mg 分包品）の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産（1 ロット）	25℃	60 % RH	個包装 （ポリエチレンフィルム /アルミホイル/紙）	36 ヶ月
	パイロット（2 ロット）				36 ヶ月
加速試験	実生産（1 ロット） パイロット ^{a)} （2 ロット）	40℃	75 % RH		12 ヶ月

a) 旧原薬が使用されている。

表 4 製剤（ドライシロップ、500 mg 分包品）の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産（1 ロット）	25℃	60 % RH	個包装 （ポリエチレンフィルム /アルミホイル/紙）	36 ヶ月
加速試験	パイロット（2 ロット）	40℃	75 % RH		12 ヶ月

以上より、製剤（ドライシロップ）の有効期間は、ポリエチレンフィルム/アルミホイル/紙からなる個包装に分包し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤の安定性及び有効期間について

1) 製剤の有効期間の設定について

機構は、カプセル剤の市販予定包装である「60 カプセル/50 mL」包装品の安定性試験成績は 1 ロットしか提出されていないこと、当該ロットの類縁物質の実測値の推移は「90 カプセル/75 mL」包装品とは異なる傾向が認められることを踏まえ、有効期間設定の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、「90 カプセル/75 mL」包装品の安定性試験において規格からの逸脱は認められず、本剤はボトル容器内のヘッドスペース量、湿度等の影響を受けにくい製剤と推察されること、「60 カプセル/50 mL」包装品の製剤 1 ロットを用いた安定性試験においても類縁物質の明らかな増加は認められていないこと等から、「60 カプセル/50 mL」包装品の安定性に「90 カプセル/75 mL」包装品の安定性試験結果を外挿することに一定の妥当性はあると考えるものの、24 ヶ月を超える実測データが得られていないことを踏まえ有効期間の設定を再検討することを説明し、市販予定包装品（「60 カプセル/50 mL」）1 ロット

の長期保存試験 24 ヶ月保存時の成績に加え、長期保存試験開始時及び 24 ヶ月保存時の測定結果が得られている「60 カプセル/50 mL」包装品 1 ロットにおいて安定性が確認されていることから、カプセル剤の保存条件及び有効期間を室温保存、24 ヶ月と再設定することを説明した。また申請者は、「60 カプセル/50 mL」包装品については、申請時の安定性試験に含まれる 1 ロットに加え、新たに市販予定製剤 2 ロットの長期保存試験を開始、継続し、将来的に 36 ヶ月までの安定性を確認する予定であることを説明した。

機構は、カプセル剤の「90 カプセル/75 mL」包装品の長期保存試験、中間的試験及び加速試験では安定性に大きな問題は認められていないことを踏まえると、「60 カプセル/50 mL」包装品の安定性について、「90 カプセル/75 mL」包装品のデータも参考に一定の考察を行うことは可能であり、現時点で提示されている「60 カプセル/50 mL」包装品 1 ロットの実測データに基づき、申請製剤の保存条件及び有効期間を室温保存、24 ヶ月と設定することは可能と考えるが、検討されたロット数が限られていることを踏まえると、市販予定包装品（「60 カプセル/50 mL」）のコミットメントロットの長期保存試験の最終的な結果を確認することが重要と考える。なお機構は、カプセル剤及びドライシロップ剤（250 mg 分包品）の安定性試験の一部では旧原薬が使用されているが、申請原薬は旧原薬と比較して同等以上の安定性が確認されていること等から、旧原薬が使用されたロットを含めて製剤の有効期間について議論することは可能と判断した。

2) 製剤の分包・小分け時の安定性について

機構は、カプセル剤はボトル包装品のみ開発されていることから、PTP 包装品等の開発の必要性について説明を求めるとともに、薬局、医療機関等において分包・小分け等が想定されることから、その際の安定性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は 1 日投与量から換算される 1 日投与カプセル数が比較的多いことから、60 カプセル入りのボトル包装品であっても短期間で服用しきる量であり、利便性に特段の問題はないと考えることを説明した。また申請者は、カプセル剤の分包・小分け時を想定して実施した苛酷試験（25℃/90 % RH）において、①開放状態で保存した場合には、1 週時点で溶出性が低下し規格を逸脱したこと、②家庭用保存容器（気密容器）中で保存した場合には 2 週時点までの安定性が確認されたことから、本剤を分包する場合には気密容器中で保存することとし、分包後の使用期限を 2 週間と設定することを説明した。

機構は、本薬ドライシロップ剤は 250 mg 及び 500 mg の分包品のみ開発されているが、50 kg 未満の患者では本剤の投与量は体重に応じて調節されることを踏まえ、ボトル包装品の開発の必要性について説明を求めるとともに、分包・小分け時の安定性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においては患者の体重による厳密な投与量調節は行わず、250 mg 及び 500 mg 包装品を用いて 1 包単位で投与量を調節し、より細かな用量調節が必要な場合には 250 mg 包装品を水に懸濁させた後、その 1/2 量又は 1/4 量の投与を行ったこと、本剤上市後にも同様の投与量調節方法を推奨する予定であること、全量を服用しなかった場合には残余の廃棄を想定していることを説明し、ドライシロップ剤が分包・小分けされることは想定されず、ボトル包装品の開発は不要と考えることを説明した。なお申請者は、ドライシロップ剤の分包・小分け時を想定して実施した苛酷試験（25℃/90 % RH、開放）において、3 週以降で含量の規格値からの逸脱が認められたことを説明した。

機構は、カプセル剤、ドライシロップ剤の包装形態については、製造販売後の本邦の臨床現場における処方及び調剤方法並びに使用実態を踏まえ、引き続き検討されることが望ましいと考えており、分包・小分けされたときの安定性についても必要に応じ十分な情報が提供されるべきと考える。また、ド

ライシロップ剤については、用量調節の方法について十分な情報提供を行うとともに、個包装を開封後の残余の廃棄について患者向け資材等により周知徹底する必要があると考える。

(2) 新添加剤について

ドライシロップ剤には、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が新添加剤として配合されている。

機構は、当該添加剤に設定された規格及び試験方法は、一部の試験項目を除き、それぞれ日本薬局方及び医薬品添加物規格（薬添規）と同一であり、本邦公定書とは異なる試験項目についても、本邦公定書と同等の規格及び試験方法が設定されていることから、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から今回の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

数値については、特に記載のない限り平均値 ± 標準誤差で示されている。なお、本申請で提出された薬理試験の一部については、原資料が保管されていないため、参考資料として提出されている。機構は、資料の作成時点で原資料との整合性を確認した上で報告書が作成されたと申請者から説明されていること及び試験の実施時期等を考慮し、これらの試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 抗痙攣作用

① ペンテトラゾール（PTZ）誘発痙攣に対する作用

マウスに本薬（75～300 mg/kg）を腹腔内投与（i.p.）し、PTZ（125 mg/kg、i.p.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、200 mg/kg 以上で用量依存的な生存率の上昇及び痙攣発現潜時の延長が認められた。また、マウスに本薬（200 及び 300 mg/kg）を経口投与（p.o.）し、PTZ 誘発痙攣に対する作用を検討した結果、いずれの群においても生存率は上昇し、300 mg/kg 群で痙攣発現潜時が延長した。マウスに本薬（200 mg/kg、p.o.）を単回、7 又は 14 日間投与し、PTZ（135 mg/kg、i.p.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、いずれにおいても痙攣発現潜時の延長及び生存率の上昇が認められたが、単回投与と反復投与では生存率に有意な差は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬及び他の抗てんかん薬を腹腔内投与し、PTZ（135 mg/kg、i.p.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、痙攣発現率及び生存率は表 5 のとおりであった。

表 5 本薬及び他の抗てんかん薬の痙攣発現率及び生存率

薬物名	投与量 (mg/kg)	痙攣発現率 (%)	生存率 (%)
本薬	200	86	41.1
バルプロ酸ナトリウム (VPA)	150	100	0
フェノバルビタール (PB)	10	100	30
	20	70	90
フェニトイン (PHT)	75	100	10
カルバマゼピン (CBZ)	30	65	26.7
ジアゼパム (DZP)	1	50	90

マウスに本薬（50～200 mg/kg、i.p.）を投与し、PTZ（80 mg/kg、皮下投与（s.c.））誘発痙攣に対する

作用を検討した結果、用量依存的に間代性痙攣の発現抑制が認められた。マウスに本薬（400～1200 mg/kg、p.o.）を投与し、PTZ（135 mg/kg、i.p.）誘発痙攣に対する作用の経時変化を検討した結果、1200 mg/kg 群では投与 3 時間後に最大効果を示し、生存率は 70 %であった（参考 4.2.1.1-02）。

マウスに本薬（200～500 mg/kg、i.p.又は 1000～2500 mg/kg、p.o.）及び他の抗てんかん薬を投与し、PTZ（85 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、50 %有効用量（ED₅₀）及び保護係数²⁾ は表 6 のとおりであった（参考 4.2.1.1-03）。

表 6 本薬及び他の抗てんかん薬の ED₅₀ 及び保護係数

薬物名	ED ₅₀ (mg/kg)		保護係数	
	腹腔内投与	経口投与	腹腔内投与	経口投与
本薬	321.99	> 2500	1.86	-
PHT	> 300	> 300	< 0.22	< 0.29
PB	13.17	12.59	5.24	7.69
エトスクシミド (ESM)	130.35	192.21	3.38	4.56
VPA	148.59	388.31	2.87	3.26

-: 算出不能

ラットに本薬（150～900 mg/kg、i.p.）を投与し、PTZ（8 mg/min、静脈内投与（i.v.））誘発痙攣に対する作用を検討した結果、300 mg/kg 以上の群で痙攣閾値用量比³⁾ が上昇し、450 mg/kg 以上の群では運動失調等の行動異常が認められた。また、ラットに本薬（450～2400 mg/kg/日、p.o.）を 3 日間反復投与し、同様の検討を行ったとき、1200 mg/kg/日以上以上の群で痙攣閾値用量比³⁾ の上昇及び行動異常が認められた。なお、痙攣閾値用量比³⁾ の上昇及び行動異常の程度は、本薬の血漿中濃度及び脳組織中濃度に依存していたが、単回投与時と比較して反復投与時では、痙攣閾値用量比³⁾ は小さい傾向にあり、行動異常はより高い血漿中濃度で認められた（参考 4.2.1.1-04）。

ラットに本薬（300～800 mg/kg、p.o.）を投与し、PTZ（70 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、すべての用量群で痙攣の発現率は低下した。いずれの用量群においても投与 6～8 時間後に最大効果に達し、800 mg/kg 群では投与 24 時間後まで痙攣を抑制した（参考 4.2.1.1-02）。

ウサギに本薬（100 mg/kg、p.o.）を投与したとき、PTZ（7 mg/kg、i.v.）による痙攣性脳波は抑制された（参考 4.2.1.1-01）。

② 最大電撃痙攣に対する作用

マウスに本薬（100 又は 200 mg/kg、i.p.）を投与し、最大電撃痙攣に対する作用を検討した結果、本薬により強直間代痙攣の発現率及び死亡率の低下が認められた。また、マウスに本薬（100～300 mg/kg）、PB（7.5～17.5 mg/kg）、CBZ（5～30 mg/kg）、PHT（2.5～15 mg/kg）及び VPA（100～250 mg/kg）を腹腔内投与し、最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、ED₅₀ はそれぞれ 204.8、11.6、8.7～10.5、6.5～7.0 及び 175 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-02）。

マウスに本薬（400～650 mg/kg、i.p.又は 600～1000 mg/kg、p.o.）及び他の抗てんかん薬を投与し、最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、ED₅₀ 及び保護係数²⁾ は表 7 のとおりであった（参考 4.2.1.1-03）。

²⁾ ロタロッド試験から求めた 50 %毒性用量（TD₅₀）に対する発作抑制作用の ED₅₀ の比（TD₅₀/ED₅₀）。

³⁾ 投与前に対する本薬投与後の痙攣閾値用量の比率。

表 7 本薬及び他の抗てんかん薬の ED₅₀ 及び保護係数

薬物名	ED ₅₀ (mg/kg)		保護係数	
	腹腔内投与	経口投与	腹腔内投与	経口投与
本薬	506.66	811.83	1.18	> 3.10
PHT	9.50	9.04	6.89	9.59
PB	21.78	20.09	3.17	4.82
ESM	> 1000	> 2000	< 0.44	< 0.44
VPA	271.66	664.80	1.57	1.90

ラットに本薬（100～300 mg/kg、i.p.）を投与し、最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、用量依存的な痙攣発現率の低下が認められ、ED₅₀は約 240 mg/kg であった。また、本薬により正向反射潜時の短縮が認められた（参考 4.2.1.1-01、参考 4.2.1.1-05）。

③ ビククリン誘発痙攣に対する作用（参考 4.2.1.1-02、参考 4.2.1.1-05）

マウスに本薬（200 mg/kg、i.p.）及びバクロフェン（10 又は 20 mg/kg、i.p.）を投与し、ビククリン（3 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、いずれにおいても痙攣発現潜時の延長及び死亡率の低下が認められた。

④ ストリキニーネ誘発痙攣に対する作用

マウスに本薬（200 mg/kg、i.p.）を投与し、ストリキニーネ（2.2 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、本薬により死亡率が低下する傾向が認められたが、その程度はわずかであった（参考 4.2.1.1-02、参考 4.2.1.1-05）。

マウスに本薬（350～1000 mg/kg、i.p.）を投与し、ストリキニーネ（1.2 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、用量の増加に伴い強直性痙攣発現率の低下が認められ、ED₅₀ は 549.58 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-03）。

⑤ ピクロトキシン誘発痙攣に対する作用（参考 4.2.1.1-03）

マウスに本薬（300～600 mg/kg、i.p.）を投与し、ピクロトキシン（31.5 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、本薬の抗痙攣作用は認められなかった。

⑥ 部分てんかんモデルに対する作用（参考 4.2.1.1-06）

サル部分てんかんモデル⁴⁾に本薬（60～360 mg、i.v.）を投与し、4-デオキシピリドキシン（150 mg/kg、i.v.）により誘発される痙攣性脳波に対する作用を検討した結果、溶媒群、60、180 及び 360 mg 群における 1 回目と 2 回目の痙攣性脳波発現潜時の比⁵⁾は、それぞれ 1.60 ± 0.55 、 1.60 ± 0.49 、 1.13 ± 0.25 及び 2.53 ± 1.16 であり、360 mg 群において比の増加が認められ、2 回目の発現潜時が延長した。また、同モデルに本薬（低用量群: 63～144 mg 及び高用量群: 126～360 mg⁶⁾、いずれも p.o.）を 4 週間反復投与したとき、高用量群において発作間歇期のスパイク発現数の減少が認められた。

⑦ 遺伝性てんかんに対する作用

聴覚刺激により痙攣が誘発される DBA/2 系マウスに本薬（50～100 mg/kg）、ソレトリド⁷⁾（6.25～50 mg/kg）、DZP（0.085～0.175 mg/kg）、CBZ（2.5～5 mg/kg）及び VPA（12.5～75 mg/kg）を腹腔内投与し、聴原性痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、ED₅₀は強直性痙攣についてそれぞれ 72.1、12.7、0.10、

⁴⁾ サルの脳の左中心前回・後回及び感覚運動野（手・顔面領域）に水酸化アルミニウムを注入して作製した。

⁵⁾ 4-デオキシピリドキシン投与により現れる 1 回目の痙攣性脳波発現直後に本薬を投与して 2 回目の痙攣性脳波発現潜時を測定し、1 回目の痙攣性脳波発現潜時に対する 2 回目の痙攣性脳波発現潜時の比を算出した。

⁶⁾ 本薬の血漿中濃度が、12～14 及び 24～28 µg/mL となるように、それぞれ用量を調節した。

⁷⁾ 2,6-dimethyl-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzamide

2.8 及び 29.4 mg/kg、間代性痙攣についてそれぞれ 72.1、26.8、0.10、3.6 及び 28 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-07）。

遺伝的要因により小発作様欠神を起こす系統のラットに本薬（125～500 mg/kg、i.p.）を投与したとき、欠神発作性脳波の出現時間は用量依存的に短縮した（参考 4.2.1.1-08）。

⑧ 鏡像異性体の抗痙攣作用

ラットに本薬（ラセミ体）、*(R)*-スチリペンツール（*R* 体）及び *(S)*-スチリペンツール（*S* 体）（300～900 mg/kg、i.p.）を投与し、PTZ（8 mg/min、i.v.）誘発痙攣閾値に対する作用を検討した結果、50 %有効濃度（EC₅₀）は血漿中でそれぞれ 54.1 ± 5.2、43.0 ± 3.2 及び 65.2 ± 4.0 µg/mL、脳組織中でそれぞれ 20.0 ± 1.5、15.2 ± 0.7 及び 36.1 ± 2.1 µg/g tissue であった（参考 4.2.1.1-09）。

ラットに本薬（600～1200 mg/kg）、*R* 体（800～1600 mg/kg）及び *S* 体（125～1400 mg/kg）を経口投与し、最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、ED₅₀ はそれぞれ 735、914 及び 415 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-10）。

ラットに本薬（800～1600 mg/kg）、*R* 体（1200～2400 mg/kg）及び *S* 体（700～2100 mg/kg）を経口投与し、PTZ（70 mg/kg、s.c.）誘発痙攣に対する抗痙攣作用を検討した結果、ED₅₀ はそれぞれ 1300、2050 及び 1512 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-11）。

ラットに本薬を単回（300 mg/kg、i.p.）又は 3 日間反復（450～2400 mg/kg/日、p.o.）投与し、PTZ（8 mg/min、i.v.）誘発痙攣閾値に対する作用を検討した結果、痙攣閾値用量比³⁾ 並びに脳組織中の *R* 体及び *S* 体の濃度は表 8 のとおりであり、反復経口投与後は単回腹腔内投与後と比較して痙攣閾値用量比³⁾ は小さい傾向を示し、脳組織中の *S* 体/*R* 体濃度比は高値を示した（参考 4.2.1.1-12）。

表 8 本薬（ラセミ体）を腹腔内又は経口投与したときの痙攣閾値用量比並びに *R* 体及び *S* 体の脳組織中濃度

薬物名	用量 (mg/kg/日)	痙攣閾値用量比 ^{a)}	脳組織中濃度 (µg/g tissue)			
			合計	<i>R</i> 体	<i>S</i> 体	<i>S</i> 体/ <i>R</i> 体比
腹腔内投与 (単回)	300	1.5	47.1	19.2	29.4	1.60
	450	1.23	40.2	4.43	35.8	8.99
経口投与 (反復)	1200	1.32	98.0	17.0	81.0	5.13
	2400	1.85	141	35.8	105	3.05

a) 投与前に対する本薬投与後の痙攣閾値用量の比

⑨ 代謝物の抗痙攣作用（参考 4.2.1.1-02）

マウスに本薬の代謝物Ⅲ（*m*-ヒドロキシ体）及びⅣ（*p*-ヒドロキシ体）（いずれも 200 及び 300 mg/kg、p.o.）を投与し、PTZ 誘発痙攣、最大電撃痙攣及びビククリン誘発痙攣に対する作用を検討した結果、代謝物Ⅲ及びⅣはほとんど抗痙攣作用を示さなかった。

2) 作用機序

① シナプトソームにおける GABA 及びグリシン取込みに対する作用（参考 4.2.1.1-05）

ラット脳ホモジネートを用いてシナプトソームにおける本薬による γ-アミノ酪酸（γ-amino butyric acid: GABA）及びグリシンの取込み阻害作用を検討した結果、50 %阻害濃度（IC₅₀）は、それぞれ 50 及び 100 µM であった。

② GABA トランスアミナーゼに対する作用（参考 4.2.1.1-13）

本薬（15 mg/kg、i.v.）投与後のラット脳切片を用いて GABA トランスアミナーゼ活性を検討した結果、大脳皮質の錐体細胞並びに小脳のプルキンエ細胞層、顆粒層及び分子層における GABA トランスアミナーゼ活性の低下が認められた。

③ 脳組織中 GABA 濃度に対する作用（参考 4.2.1.1-05）

マウスに本薬及び VPA（いずれも 300 mg/kg、i.p.）を投与したとき、溶媒群、本薬群及び VPA 群に

おける脳組織中 GABA 濃度は、それぞれ 1.57 ± 0.21 、 1.91 ± 0.12 及び 2.26 ± 0.17 $\mu\text{mol/g tissue}$ であり、本薬及び VPA により上昇が認められた。

④ 受容体結合（参考 4.2.1.1-05）

ラット脳又は脊髄組織標本を用いた *in vitro* 結合試験において、本薬は GABA_A、GABA_B、グリシン及びベンゾジアゼピン受容体のいずれに対しても、ほとんど結合親和性を示さなかった。

⑤ GABA_A 受容体に対する促進性調節作用（参考 4.2.1.1-14）

ラット海馬切片 CA3 錐体細胞に本薬（30～300 μM ）を添加したとき、内因性 GABA による抑制性シナプス後電流（Inhibitory postsynaptic current: IPSC）の減衰時間が延長し、電流発生頻度の増加が認められたが、GABA トランスポーター阻害薬である SKF-89976A（50 μM ）及び NO-711（3 μM ）は同様の作用を示さなかった。また、本薬の作用はデヒドロエピアンドロステロン（GABA_A 受容体に対する抑制性ニューロステロイド）及びフルマゼニルの存在下では抑制されず、プレグナノロン（GABA_A 受容体に対する促進性ニューロステロイド）との併用ではプレグナノロンによる IPSC の減衰時間延長を増強したが、ペントバルビタールとの併用ではペントバルビタールによる IPSC の減衰時間延長を増強しなかった。なお、本薬は GABA 誘発電流におけるチャンネルの開閉頻度には影響を及ぼさず、開閉持続時間を延長させた。

⑥ GABA_A 受容体サブユニット選択性の検討（参考 4.2.1.1-15）

GABA_A 受容体の各 α サブユニット（ $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 及び $\alpha 6$ ）と $\beta 3\gamma 2\text{L}$ サブユニットを組み合わせさせて発現させた培養細胞において、本薬はいずれの組み合わせにおいても GABA 誘発電流を増強したが、その作用は $\alpha 3\beta 3\gamma 2\text{L}$ サブユニットを発現させた場合に特に強かった。また本薬は、 $\alpha 3\beta 3\gamma 2\text{L}$ サブユニットに対する GABA の濃度反応曲線を低濃度側にシフトさせたが、最大反応には影響を及ぼさなかった。

GABA_A 受容体の各 β サブユニット（ $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及び $\beta 3$ ）と $\alpha 3\gamma 2\text{L}$ サブユニットを組み合わせさせて発現させた培養細胞において、本薬はいずれの組み合わせにおいても GABA 誘発電流を増強したが、 $\alpha 3\beta 1\gamma 2\text{L}$ サブユニットを発現させた場合に作用が弱かった。

GABA_A 受容体の各 γ サブユニット（ $\gamma 1$ 、 $\gamma 2\text{L}$ 及び $\gamma 3$ ）と $\alpha 3\beta 3$ サブユニットを組み合わせさせて発現させた培養細胞において、本薬はいずれの組み合わせにおいても GABA 誘発電流を増強したが、その作用は $\alpha 3\beta 3$ サブユニットのみを発現させた場合と同程度であった。

GABA_A 受容体の $\alpha 3\beta 3$ 又は $\alpha 3\beta 3\delta$ サブユニットを発現させた培養細胞において、本薬はいずれの組み合わせにおいても GABA 誘発電流を増強したが、その作用は $\alpha 3\beta 3\delta$ サブユニットを発現させた場合の方が強かった。

3) 他の抗てんかん薬との併用時の抗痙攣作用

① PTZ 誘発痙攣における併用効果

マウスに本薬を単独又は他の抗てんかん薬と併用にて投与し、PTZ（135 mg/kg、i.p.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、本薬（50～200 mg/kg）と VPA（12.5～75 mg/kg）及び/又は DZP（0.25～0.75 mg/kg）を腹腔内投与により 2 剤又は 3 剤併用した場合には生存率の増加が認められたが、本薬（300 mg/kg）及び VPA（30 mg/kg）の経口投与による併用では生存率の増加は認められなかった。また、本薬（100 又は 200 mg/kg）、PB（5 mg/kg）及び VPA（75 mg/kg）を腹腔内投与により併用した場合には生存率の増加が認められたが、本薬（100 及び 200 mg/kg）とバルプロミド（40 mg/kg）又は CBZ（10 及び 25 mg/kg）を腹腔内投与により併用した場合の作用の増強は明確ではなかった（参考 4.2.1.1-16）。

マウスに本薬（50～200 mg/kg）を単独又は他の抗てんかん薬と併用にて投与し、PTZ（125 又は 135 mg/kg、i.p.）誘発痙攣に対する作用を検討した結果、メフェニトイン（15～25 mg/kg）、PB（10 mg/kg）

又はクロナゼパム (CZP、0.025 mg/kg) を腹腔内投与により併用した場合には生存率の増加が認められたが、ESM (20 及び 100 mg/kg) を腹腔内投与により併用した場合には作用の増強は認められなかった (参考 4.2.1.1-01)。

マウスに本薬及び他の抗てんかん薬 (ESM、PB 又はバルプロ酸マグネシウム) を 1:3、1:1 又は 3:1 の用量比で腹腔内投与し、PTZ (100 mg/kg、s.c.) 誘発痙攣に対する抗痙攣作用を指標に相互作用を検討したとき、いずれの抗てんかん薬との併用においても、相互作用は相加的であった (参考 4.2.1.1-17)。

② 最大電撃痙攣における併用効果

マウスに本薬及び他の抗てんかん薬 (CBZ、バルプロ酸マグネシウム及びクロバザム (CLB)) を 1:3、1:1 又は 3:1 の用量比で腹腔内投与し、最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用を指標に相互作用を検討したとき、本薬と CBZ の相互作用は、二相性 (1:3 の用量比では相乗的、3:1 の用量比では相加的未満) であり、本薬とバルプロ酸マグネシウムの相互作用は相加的未満であった。また、本薬と CLB の相互作用は相加的であった (参考 4.2.1.1-18、参考 4.2.1.1-19)。

ラットに本薬を単独又は他の抗てんかん薬と併用にて投与し、最大電撃痙攣に対する作用を検討した結果、本薬 (200 mg/kg) 及び VPA (30 mg/kg) の経口投与による併用、本薬 (100 mg/kg) 及び PHT (75 mg/kg) 又は CBZ (10 mg/kg) の腹腔内投与による併用により、抗痙攣作用の増強が認められた (参考 4.2.1.1-16)。

ラットに本薬 (100 及び 200 mg/kg) を単独又は他の抗てんかん薬と併用にて腹腔内投与し、最大電撃痙攣に対する作用を検討した結果、本薬と VPA (100 mg/kg)、メフェニトイン (15 mg/kg) 又は PB (10 mg/kg) との併用により、抗痙攣作用の増強が認められた (参考 4.2.1.1-16)。

③ 部分てんかんモデルにおける併用効果 (参考 4.2.1.1-20)

サル部分てんかんモデル⁴⁾に CBZ (平均 54 mg/kg/日⁸⁾、p.o.) を単独で 2 週間投与後、本薬 (30 mg/kg/日を 1 週間、60 mg/kg/日を 2 週間) を CBZ と併用経口投与し、再度 CBZ (平均 54 mg/kg/日⁸⁾、p.o.) を単独で 2 週間投与したとき、脳波における痙攣発作スパイクの比 (薬物投与時/ベースライン時) は、CBZ 単独投与時と比較して本薬及び CBZ の併用投与時で 39 %減少した。

④ 電気生理学的検討における併用効果

ラット海馬切片 CA3 錐体細胞に、CLB (10 μ M) を添加したとき、IPSC の減衰時間の延長が認められ、本薬 (100 μ M) との併用により減衰時間はさらに延長した。また CLB 単独では GABA 誘発電流の発生頻度の増強は認められなかったが、本薬との併用により増強が認められた (参考 4.2.1.1-14)。

GABA_A 受容体の $\alpha 3\beta\gamma 2L$ サブユニットを発現させた培養細胞において、DZP (0.001~1 μ M)、CZP (0.001~1 μ M)、CLB (0.003~10 μ M) 及びノルクロバザム (NCLB) (0.01~10 μ M) を単独又は本薬 (100 μ M) と併用にて添加したとき、本薬は各抗てんかん薬単独投与時と比較して、GABA 誘発電流増強作用を相加的に増強した。また、GABA_A 受容体 $\alpha 3\beta 3\delta$ サブユニットを発現させた培養細胞において、各抗てんかん薬 (いずれも 1 μ M) 単独では GABA 誘発電流増強作用は認められず、本薬 (100 μ M) による GABA 誘発電流増強作用への影響も認められなかった (参考 4.2.1.1-21)。

(2) 副次的薬理試験

1) 抗うつ作用 (参考 4.2.1.2-01)

マウスに本薬 (200 mg/kg、i.p.又は 75~200 mg/kg、p.o.) を投与し、レセルピン (5 mg/kg、i.p.) によ

⁸⁾ 20 mg/kg/日で投与を開始し、血漿中 CBZ 濃度が 2~3 μ g/mL となるまで投与量を漸増した。

る眼瞼下垂に対する作用を検討した結果、いずれの投与経路においても眼瞼下垂が抑制された。

2) 抗不安作用 (参考 4.2.1.1-01、参考 4.2.1.2-01)

マウスに本薬 (25~200 mg/kg、i.p.又は 5~250 mg/kg、p.o.) を投与し、4 プレート試験⁹⁾ における活動性に対する作用を検討した結果、いずれの投与経路においても 50 mg/kg 以上の群で活動性が増加した。

3) 抗精神病作用 (参考 4.2.1.2-01)

ラットにデキサンフェタミン (4 mg/kg、i.p.) を投与し、本薬 (200 mg/kg、i.p.) の抗精神病作用を検討した結果、本薬はアンフェタミン誘発性常同行動に影響を及ぼさなかった。

4) 抗カタレプシー作用 (参考 4.2.1.1-01)

ラットに本薬 (100 及び 200 mg/kg、i.p.) を投与したとき、プロクロルペラジン (15 mg/kg、i.p.) により誘発されるカタレプシーに対する影響は認められなかった。また、ラットに本薬 (100 及び 250 mg/kg、i.p.) を投与したとき、クロルプロマジン (15 mg/kg、i.p.) により誘発されるカタレプシーに対する影響は認められなかった。

5) その他の作用

マウスホットプレート試験により、本薬 (100~500 mg/kg、i.p.) の鎮痛作用を検討した結果、本薬は用量依存的な鎮痛作用を示した (参考 4.2.1.2-01)。

フェニルベンゾキノロン誘発マウス疼痛モデルにおいて、本薬 (150 mg/kg、i.p.並びに 200 及び 400 mg/kg、p.o.) は鎮痛作用を示さなかった (参考 4.2.1.1-01)。

カラゲニン誘発性ラット炎症モデルにおいて、本薬 (600 mg/kg、p.o.) は抗炎症作用を示さなかった (参考 4.2.1.1-01)。

淋菌ワクチン誘発性ウサギ発熱モデルにおいて、本薬 (200 mg/kg、i.p.) は解熱作用を示さなかった (参考 4.2.1.1-01)。

ウサギに本薬 (15 mg/kg、i.v.) を投与したとき、脳波への影響は認められなかった (参考 4.2.1.1-01)。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験の一部は、安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非準拠で実施された試験であった。機構は、当該試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮した上で、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。なお、安全性薬理試験で求められているパッケージとして不足している情報については、「<審査の概略> (2) 本薬の安全性について、1) 安全性薬理試験パッケージの充足性について」の項で議論することとする。

1) 心血管系への影響

本薬 (0.03~0.3 mM) の hERG 電流に対する作用を検討した結果、IC₅₀ は 0.09 mM であった (参考 4.2.1.3-01)。

麻酔イヌに本薬 (2.5 及び 5 mg/kg、i.v.) を投与したとき、一過性の血圧低下並びに心拍数及び心拍出量の低下が認められた (参考 4.2.1.1-01)。

麻酔イヌに本薬 (2.5~10 mg/kg、i.v.) を投与したとき、用量依存的な血圧低下が認められ、すべての用量で椎骨動脈流量及び脳酸素消費量の増加が認められた (参考 4.2.1.1-01)。

⁹⁾ 4 枚の金属板を敷いた箱にマウスを入れ、プレート間を移動するたびに電撃を加えて、マウスの活動性を指標として、抗不安作用を評価した。

ラットに本薬（100 mg/kg、i.p.）を投与し、トリパンプルーの皮膚への拡散を指標に毛細血管透過性に対する影響を検討したとき、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

ラットに本薬を投与し、耳に点状出血が起こるまでの圧力及び時間を指標に毛細血管抵抗への影響を検討したとき、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

2) 中枢神経系への影響

マウスに本薬（600～1800 mg/kg、i.p.）を投与し、行動への影響を検討したとき、600 mg/kg 以上の群で運動失調及び運動活性低下、600 及び 1800 mg/kg 群で呼吸低下、1800 mg/kg 群でロタロッド試験成績低下、鎮静、眼瞼下垂、筋弛緩、チアノーゼ、痙攣及び正向反射の消失が認められ、投与 24 時間後に 1/2 例が死亡した（参考 4.2.1.1-03）。

マウスに本薬（50～300 mg/kg、i.p.）を投与したとき、ホールボード試験¹⁰⁾における自発的探索行動は 13～54 %抑制された（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（250～1000 mg/kg、p.o.）を投与し、新規環境における探索運動量（0～5 分）及び基礎運動量（5～20 分）への影響を検討した結果、行動観察の 0.5～2 時間前に本薬を投与した場合は基礎運動量が減少し、行動観察の 3～4 時間前に本薬を投与した場合は、探索運動量及び基礎運動量は増加した（参考 4.2.1.1-01）。

ラットに本薬（50～200 mg/kg、i.p.）を投与したとき、オープンフィールド試験における自発運動活性は、用量依存的に減少した（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（200 mg/kg、i.p.）を投与したとき、チムニー試験¹¹⁾において影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（200 mg/kg、i.p.）を投与し、8 週間個別飼育により惹起される攻撃性への影響を検討したとき、攻撃性の低下が認められた（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（50～200 mg/kg、i.p.）を投与したとき、逃避試験¹²⁾における逃避行動発現数は 34～83 % 減少した（参考 4.2.1.1-01）。

ラットに本薬（50 mg/kg/日、p.o.）を 15 日間投与し、シャトルボックスを用いて学習記憶能への影響を検討¹³⁾したとき、条件回避の獲得に影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（50～200 mg/kg、i.p.又は 250～1000 mg/kg、p.o.）を投与し、回転するスピンドル上での滞在時間を指標に平衡反射及び筋緊張への影響を検討したとき、影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（50～200 mg/kg、i.p.又は 250～1000 mg/kg、p.o.）を投与したとき、鉄棒試験¹⁴⁾において立ち直り反射及び筋緊張に影響は認められなかった（参考 4.2.1.1-01）。

マウスに本薬（100～600 mg/kg、i.p.）を投与し、ロタロッド試験により筋緊張への影響を検討したとき、用量依存的な筋緊張抑制作用が認められた（参考 4.2.1.2-01）。

マウスに本薬（200 mg/kg、i.p.）を投与したとき、体温の低下が認められた（参考 4.2.1.1-01）。

¹⁰⁾ マウスを穴の開いた板の上に置き、穴を探索した回数を指標に自発的探索行動を評価した。

¹¹⁾ 垂直にしたガラス製チューブ内を後ろ向きに登るのに要する時間を指標に行動障害を評価した。

¹²⁾ マウスを箱に入れ、箱から出ようと試みる回数を指標に行動抑制作用を評価した。

¹³⁾ 条件刺激として光刺激とそれに続く電気ショックを 1 日 3 回 15 日間繰り返し、光刺激により電気ショックを回避できるよう学習させた。

¹⁴⁾ 水平に置いた鉄棒にマウスを前足でぶら下らせ、5 秒以内に姿勢を立て直したマウスの割合を指標に立ち直り反射及び筋緊張を評価した。

3) 消化管への影響 (参考 4.2.1.1-01)

マウスに本薬 (200 mg/kg、i.p.又は 400 mg/kg、p.o.) を投与したとき、投与 6 時間後までの糞便量に影響は認められなかった。

ラットに本薬 (2000 mg/kg、p.o.) を投与したとき、潰瘍誘発作用は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 睡眠増強作用

マウスに本薬 (100~400 mg/kg、i.p.) を投与し、エタノール (2000~5000 mg/kg、i.p.)、オキサゼパム (100 mg/kg、i.p.)、フルニトラゼパム (10 mg/kg、i.p.) 及びロラゼパム (50 及び 100 mg/kg、i.p.) により誘発される睡眠に対する影響を検討した結果、いずれの薬剤においても本薬により睡眠動物数の増加及び睡眠時間の延長が認められた (参考 4.2.1.2-01)。

マウスに本薬 (10~200 mg、i.p.又は 25~500 mg/kg、p.o.) を投与し、薬物誘発睡眠に対する影響を検討した結果、ヘキソバルビタール (70 mg/kg、i.p.)、PB (75 mg/kg、i.p.)、グルテチミド (75 mg/kg、i.p.)、メプロバメート (125 及び 150 mg/kg、i.p.) 及びクロラゼパ酸 (30 mg/kg、i.p.) 及び DZP (20~30 mg/kg、p.o.) により誘発される睡眠に対して、睡眠動物数の増加又は睡眠時間延長が認められた。なお、本薬 (50 mg/kg、p.o.) はメプロバメート (200 mg/kg、p.o.) により誘発される睡眠に対して影響を及ぼさなかった (参考 4.2.1.1-01)。

ラットに本薬 (300 mg/kg/日、p.o.) を 5 日間投与したとき、ハロタン誘発睡眠時間の延長が認められた (参考 4.2.1.4-01)。

2) その他の薬物相互作用

マウスロタロッド試験において、本薬 (200 mg/kg、i.p.) は DZP (2 mg/kg、i.p.) による運動抑制作用を増強した (参考 4.2.1.2-01)。

マウス逃避試験¹²⁾において、本薬 (100 mg/kg、i.p.) はクロルプロマジン (2 mg/kg、i.p.) による逃避行動抑制作用を増強した。また、マウスホールボード試験¹⁰⁾において、本薬 (50 及び 200 mg/kg、i.p.) はクロルプロマジン (2 mg/kg、i.p.) による自発的探索行動の抑制作用を増強した (参考 4.2.1.1-01)。

マウスホットプレート試験において、本薬 (100~500 mg/kg、i.p.又は 500 mg/kg、p.o.) はコデイン (15 mg/kg、i.p.) による鎮痛作用を増強した。また、本薬 (200 mg/kg、i.p.又は 500 mg/kg、p.o.) はグラフェニン (250 mg/kg、i.p.) による鎮痛作用を増強した (参考 4.2.1.2-01)。

ラットに本薬 (300 mg/kg/日) 及びアテノロール又はラベタロール (いずれも 50 mg/kg/日) を単独又は併用にて 10 日間経口投与したとき、本薬はアテノロール又はラベタロールによる血圧低下及び心拍数減少作用に影響を及ぼさなかった (参考 4.2.1.4-02)。

ラットにアミオダロン (80 mg/kg/日) 又はサルブタモール (2 mg/kg/日) を単独又は本薬 (300 mg/kg/日) と併用にて 5 日間経口投与したとき、本薬はアミオダロンによる心拍数減少作用及びサルブタモールによる心拍数増加作用に影響を及ぼさなかった (参考 4.2.1.4-01)。

ラットにグリベンクラミド (0.5 mg/kg/日) を単独又は本薬 (300 mg/kg/日) と併用にて 5 日間経口投与したとき、投与 1 日目では本薬はグリベンクラミドによる血糖低下作用を増強したが、投与 5 日目には影響は認められなかった (参考 4.2.1.4-01)。

ラットにアセノクマロール (0.75 mg/kg/日) 又はフェニンジオン (25 mg/kg/日) を単独又は本薬 (300 mg/kg/日) と併用にて 5 日間経口投与したとき、本薬は両薬物による抗凝固作用を増強した (参考 4.2.1.4-03)。

ラットにエチニルエストラジオール（1.5 及び 2 mg/kg/日）を単独又は本薬（300 mg/kg/日）と併用にて 5 日間経口投与したとき、本薬はエチニルエストラジオールによる ALT 及び AST の上昇を抑制し、肝重量を増加させたが、子宮重量には影響を及ぼさなかった（参考 4.2.1.4-03）。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、Dravet 症候群に対し用いられる他の抗てんかん薬との比較も踏まえて、本薬の薬理学的プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、Dravet 症候群患者では全般発作（間代発作及び強直間代発作、ミオクロニー発作、欠伸発作）、部分発作（単純部分発作及び複雑部分発作）等が認められ（井上有史監修，てんかん症候群 乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第4版，中山書店，89-112，2008）、Dravet 症候群に用いられる薬剤として、VPA 及び CLB のほか、トピラマート (TPM) についても有効であったとの報告があること (Kröll-Seger J et al, *Neuropediatrics*, 37: 325-329, 2006) を説明した。その上で申請者は、公表文献 (Frey HH et al, *Arzneimittelforschung*, 26: 299-301, 1976, Löscher W et al, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 296: 263-269, 1977, Simler S et al, *Biochem Pharmacol*, 22: 1701-1708, 1973, Anlezark G et al, *Biochem Pharmacol*, 25: 413-417, 1976, Patry G et al, *Can J Physiol Pharmacol*, 49: 568-572, 1971, Leviel V et al, *Epilepsia*, 18: 229-234, 1977, Cao BJ et al, *Eur J Pharmacol*, 237: 177-181, 1993, 中島博之, *日本薬理学雑誌*, 118: 117-122, 2001, 小林実ら, *日本薬理学雑誌*, 132: 45-52, 2008, トピラマート申請資料概要) に基づき各種てんかんモデルに対する抑制作用を比較した結果、いずれの薬物も全般発作、部分発作のそれぞれのモデル動物において広く抑制作用を示すが、TPM は主にグルタミン酸受容体及び L 型 Ca^{2+} チャネルに対する抑制作用を発揮することにより発作波の伝播を抑制すると考えられること、VPA は Na^{+} 及び Ca^{2+} チャネル機能の抑制、脳組織中 GABA 濃度の上昇等多様な作用を示すこと、CLB は GABA 受容体- Cl^{-} チャネル複合体に作用して Cl^{-} 電流を増強すると考えられているのに対し、本薬は CLB と同様に GABA 受容体への作用により Cl^{-} 電流を増強することにより、GABA による脳内の主要な抑制系を広く増強して全般発作及び部分発作を広く抑制すると考えられていることを説明した。

また申請者は、上記の薬物はいずれも GABA による神経伝達への作用を有するが (Brodie MJ, *Seizure*, 19: 650-655, 2010, Ng YT et al, *Neurotherapeutics*, 4: 138-144, 2007, Czuczwar SJ et al, *CNS Drugs*, 15: 339-350, 2001, Macdonald RL et al, *Epilepsia*, 36 Suppl 2: S2-12, 1995, トピラマート申請資料概要)、本薬はシナプトソームでの GABA の取り込み阻害、脳組織での GABA トランスアミナーゼ活性の低下及び脳組織中 GABA 濃度の増加を引き起こし、シナプス後の GABA 系神経伝達に作用して GABA_A 受容体の開口時間を延長させ、 GABA_A 受容体による神経伝達を増強させることにより、 GABA_A 受容体に対する促進性アロステリック調節作用を有すること、本薬の GABA_A 受容体に対する作用点は、GABA 結合部位又はベンゾジアゼピン結合部位ではなく、バルビツレート結合に関連する部位と考えられることを説明し、本薬は GABA の分解阻害作用を持つ点で VPA と共通していること、 GABA_A 受容体を介した GABA の作用に対して促進的に働く点で CLB 及び TPM と共通しているが、 GABA_A 受容体に対する作用部位は異なることを説明した。

機構は、本薬は GABA_A 受容体 $\alpha 3$ 及び δ サブユニットに対して選択性を示したことから（参考 4.2.1.1-15）、これらの作用が本薬の Dravet 症候群に対する有効性にどのように寄与しているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は、 $\alpha 3$ 及び δ サブユニットを有する GABA_A 受容体を介した強い GABA 誘発電流増強

作用を示したが（参考 4.2.1.1-15、参考 4.2.1.1-21）、てんかん発作の発症と関連性が高い大脳皮質及び視床において、 $\alpha 3$ サブユニットの mRNA 量は胎児期や新生児期で高く成熟動物では減少していること（Laurie DJ et al, *J Neurosci*, 12: 4151-4172, 1992）、 $\alpha 3$ サブユニットに遺伝子変異を導入したマウスから摘出した視床切片の視床網様核において、神経細胞の周期的変動に対する CZP の抑制効果が認められなかったこと（Sohal VS et al, *J Neurosci*, 23: 3649-3657, 2003）、側頭葉てんかん患者の脳の新皮質第 I ～ III 層で $\alpha 3$ サブユニットの発現量が低下しているとの報告があること（Loup F et al, *Brain*, 129: 3277-3289, 2006）から、本薬の $\alpha 3$ サブユニットに対する高い選択性は、本薬が Dravet 症候群等の乳児てんかんに対して成人のてんかんと比較して高い有効性を示すことに寄与していると考えを説明した。さらに申請者は、 δ サブユニットは視床の神経細胞と海馬歯状回や小脳の顆粒細胞において持続的な抑制性シナプス伝達に関与し、 δ サブユニットを含む GABA_A 受容体は、 γ サブユニットを含む受容体よりも GABA 刺激への反応性が低く、ベンゾジアゼピン受容体作動薬では活性化されないが、ニューロステロイドやバルビツール酸に対して高い感受性を示すと報告されていること（Belelli D et al, *J Neurosci*, 29: 12757-12763, 2009）、熱性痙攣や若年性ミオクローヌスてんかん等の突発性の全般性てんかんに δ サブユニットの変異が関与することが示唆されており（Dibbens LM et al, *Hum Mol Genet*, 13: 1315-1319, 2004）、当該変異型では GABA 刺激による電流が抑制され、Cl⁻チャネルの開閉時間が短縮すること（Feng HJ et al, *J Neurosci*, 26: 1499-1506, 2006）から、本薬は δ サブユニットを含む GABA_A 受容体を介した GABA 刺激を増強することにより、ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬で治療効果が認められないてんかん患者にも有効性を示すことが期待されることを説明した。

機構は、本薬が他の抗てんかん薬の代謝阻害作用を有すること（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）薬物相互作用について」の項参照）から、臨床において他の抗てんかん薬と併用したときの本薬の併用効果は、他の抗てんかん薬の代謝阻害によるものではないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の Dravet 症候群に対する他の抗てんかん薬との併用時の有効性には、本薬による他の抗てんかん薬の代謝阻害作用も寄与していると考えが、*in vitro* において本薬と CLB の併用により、それぞれの単独投与時の最大効果を上回る GABA 誘発電流増強効果を示したこと（参考 4.2.1.1-21）、非盲検非対照試験における少数の部分集団における成績ではあるものの、CLB の主要な代謝酵素であり、本薬が阻害作用を示す CYP2C19 に変異を有する Dravet 症候群患者においても CLB と本薬の併用効果が認められると報告されていること（Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009）から、薬力学的相互作用が寄与する可能性も考えられることを説明した。

機構は、Dravet 症候群に対する本薬の作用機序について、現時点では明確になっていない点があるものの、現在得られている知見からは可能な限り考察されているものと考え、以上の説明を了承した。なお、本剤の Dravet 症候群に対する有効性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（2）本薬の安全性について

1) 安全性薬理試験パッケージの充足性について

機構は、安全性薬理試験において、本薬の呼吸器系への影響を検討した試験が実施されていないが、ヒトでの安全性をどのように担保するのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の呼吸器系への影響について、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）で求められている系統的な評価は実施してい

ないこと、一般状態及び活動性への影響を検討した試験（参考 4.2.1.1-03）において 600 mg/kg 以上の群で呼吸低下、1800 mg/kg 群でチアノーゼが認められたこと、マウス単回腹腔内投与毒性試験（参考 4.2.3.1-01）において 750 mg/kg 以上の群で呼吸不整が認められたこと、ラット単回腹腔内投与毒性試験（参考 4.2.3.1-01）において 1400 mg/kg 以上の群で呼吸数の減少が認められたこと、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-02）において 220 mg/kg/日以上以上の群で呼吸困難及び呼吸音の増強が認められており、呼吸器系への影響が認められなかった用量（80 mg/kg/日）における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（34.0～55.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の投与維持期における AUC（平均値 $\pm$ 標準偏差） $227.2 \pm 166.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ を下回ったことを説明した。次に申請者は、海外臨床試験において呼吸機能低下に関連する死亡が 3 例（呼吸抑制及び心停止による死亡（参考 5.3.5.2-02: STEV）、徐脈、チアノーゼ、無呼吸、心不全及び呼吸抑制による死亡（参考 5.3.5.2-02: STEV）、呼吸不全による死亡（参考 5.3.5.2-01: STILON））認められているが、いずれも本剤との因果関係は「多分関連なし」と判定されていること、国内外臨床試験において呼吸数等の呼吸機能パラメータを測定した試験はないが、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において、呼吸器系有害事象¹⁵⁾は認められていないこと、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）において喘息を合併する患者が 2 例組み入れられていたが、いずれの症例においても呼吸器系有害事象又は喘息の悪化を示唆する有害事象は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬の呼吸器系への影響に関する体系的な評価が行われていないことから、呼吸器疾患を有する患者については慎重投与と設定するとともに、必要に応じて呼吸機能検査を実施するよう、医療関係者、患者、家族等に情報提供し注意喚起を行うことを説明した。

機構は、非臨床試験において、臨床用量での曝露量を下回る曝露量で呼吸器系への影響を示唆する所見が認められていること、非臨床試験及び臨床試験のいずれにおいても本薬の呼吸機能パラメータへの影響は検討されておらず、本薬の呼吸器系への影響について十分な検討がなされていないこと、他の GABA 作動薬において呼吸抑制を引き起こすことが知られていること、臨床試験において本剤との因果関係は否定されているものの呼吸機能低下に関連する死亡が認められていること、海外製造販売後の安全性情報も現在までに十分集積しているとは言い難いことを踏まえると、添付文書上で呼吸器疾患を有する患者を慎重投与と設定することが適切と考える。なお、本薬の呼吸器系への影響については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

2) その他の安全性について

機構は、安全性薬理試験で認められた所見が臨床上問題となる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般状態並びに活動性への影響を検討した試験（参考 4.2.1.1-01、参考 4.2.1.1-03、参考 4.2.1.2-01）において、中枢神経系への影響として運動失調及び活動性の低下等が認められ、GABA 神経伝達の亢進が関与していると考えられること、これらの試験においては活動性の増加も認められたがその機序は不明であること、これらの所見が認められなかった用量における最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）（3.8～50 $\mu\text{g/mL}$ ）及び国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の投与維持期（50 mg/kg/日）における $C_{\max}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差） $13.0 \pm 4.89 \mu\text{g/mL}$ から求めた安全域は 0.3～3.8 倍であったことを説明した。なお申請者は、Dravet 症候群又は SMEI 患者を対象とした国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）における神経系障害及び

¹⁵⁾ MedDRA SOC で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する事象。

¹⁶⁾ 本試験には SMEI 以外の患者も組み入れられているが、本項では SMEI 患者のみの成績を記載した。なお、本試験では CLB 及び VPA

精神障害に関連する主な有害事象¹⁷⁾の発現率は表 32 及び表 33 のとおりであり、中等度又は重度の事象も認められたものの、試験中止に至った有害事象は攻撃性・不眠症、傾眠・平衡障害及びてんかん重積状態が各 1 例であったこと（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）本剤の安全性について、1) 神経系障害について及び 2) 精神障害について」の項参照）を説明した。

次に申請者は、心血管系への影響を検討した試験（参考 4.2.1.1-01）において、一過性の血圧低下、心拍数の減少及び心拍出量の低下が認められたが、GABA 神経伝達の心血管系への影響として、孤束核での中枢性支配を中心として、交感神経系及び迷走神経系を介した作用並びにバソプレシンやアンギオテンシン等の血管作動性ホルモンを介した全身への影響が報告され（Zubcevic J et al, *Exp Physiol*, 95: 909-918, 2010、Zhang W et al, *Hypertension*, 55: 201-206, 2010）、これらの作用が関わっている可能性が推察されること、静脈内投与時の薬物動態データはなく、心血管系への影響を検討した試験（参考 4.2.1.1-01）にて認められた所見に対する安全域は不明であることを説明した。なお申請者は、Dravet 症候群又は SMEI 患者を対象とした国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）における心血管系有害事象¹⁸⁾は末梢血管障害及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例であったこと、血圧及び心拍数を測定した国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.1.2-01: STIVAL、参考 5.3.3.1-02: STIUNI）において、臨床的に問題となる変動は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の中枢神経系への影響については、ヒトにおいても発現する可能性が否定できないことから、国内外臨床試験で認められた有害事象も踏まえ、添付文書上で適切な注意喚起を行うこと、本薬の血圧及び心拍数への影響については、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、安全性薬理試験等で認められた所見に関するヒトでの安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考えており、本薬の中枢神経系への影響については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）本剤の安全性について、1) 神経系障害について及び 2) 精神障害について」の項で、心血管系への影響については「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて」の項で議論することとする。なお、これらの所見に関連する有害事象については、製造販売後調査においても引き続き検討していく必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、ヤギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績並びに公表論文が提出された。生体試料中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー/蛍光検出又は UV 検出法、ガスクロマトグラフィー/質量分析法（GC/MS）を用いて測定された（定量下限: 0.04～1 µg/mL）。³H 又は ¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能は液体シンチレーションカウンター又はオート

の併用は必須とされなかった。

¹⁷⁾ MedDRA SOC でそれぞれ「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象。

¹⁸⁾ MedDRA SOC で「心臓障害」「血管障害」に該当する事象並びに SOC「臨床検査」のうち HGLT で「心血管系検査（酵素検査を除く）」及び HLT「骨格筋および心筋検査」に該当する事象。

ラジオグラフィーにより測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに本薬 300、600 及び 800 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 6～8 時間後に $C_{\max}$ （それぞれ 34、81 及び 71 $\mu\text{g/mL}$ ）に達した（参考 4.2.2.2-01）。

雄性ラットに ^3H 標識体（本薬）6.8 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中総放射能は 2 相性の消失を示し、 α 相及び β 相の消失半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 1 及び 13 時間であった（参考 4.2.2.2-02）。

妊娠 17 日目及び非妊娠ラットに ^3H 標識体（本薬）200 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、妊娠及び非妊娠ラットにおける血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ はそれぞれ 513 ± 46 及び $527 \pm 48 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 、未変化体の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ はそれぞれ 289 ± 33 及び $281 \pm 30 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ であり、いずれも妊娠ラットと非妊娠ラットでほぼ同様であった。なお、血漿中総放射能及び未変化体はそれぞれ約 6 及び 4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また、 ^{14}C 標識体（本薬）についても同様の検討が行われ、血漿中総放射能及び未変化体の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ 及び $t_{1/2}$ は、 ^3H 標識体（本薬）と大きく異ならなかった（参考 4.2.2.2-03）。

雄性ラットに本薬（ラセミ体）、 R 体又は S 体それぞれ 300 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体（ラセミ体、 R 体及び S 体）の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、 S 体投与後の血漿中には R 体はほとんど認められなかったが、 R 体投与後の血漿中には S 体が認められた（参考 4.2.2.2-05）。

表 9 雄性ラットに本薬ラセミ体及び鏡像異性体を投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与薬物	$\text{AUC}_{0-24\text{h}} (\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$		S/R 比	$t_{1/2} (\text{h})$	
	R 体	S 体		R 体	S 体
R 体	200.9 ± 55.6	173.2 ± 28.3	0.86	6.6	ND
S 体	10.2 ± 11.4	486.3 ± 22.0	47.7	ND	5.7
ラセミ体	40.5 ± 14.6	134.4 ± 65.4	3.32	6.6	4.9

ND: データなし

雄性ラットに R 体 60 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中には主に R 体が認められ、 R 体及び S 体の AUC はそれぞれ 9.57 及び 0.53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、本薬 R 体又は S 体それぞれ 300 mg/kg を腹腔内投与したとき、 R 体投与時の血液中には微量の S 体しか検出されず、 S 体投与時の血液中には R 体はほとんど検出されなかった（参考 4.2.2.2-06）。

雄性サルに本薬 80 mg を絶食下で単回経口投与、本薬 80 及び 120 mg を単回腹腔内投与又は本薬 40、80 及び 120 mg を単回静脈内投与したとき、経口投与時及び腹腔内投与時のバイオアベイラビリティは、21～28 % であった。また、静脈内投与時の全身クリアランスは、投与量の増加に伴って低下した（参考 4.2.2.2-04）。

雌雄マウスに本薬 60、200 及び 600 mg/kg/日を 78 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度（投与後 1 時間の値）は表 10 のとおりであり、反復投与により顕著な蓄積は認められなかった（4.2.3.4.1-01）。

表 10 マウスに本薬を 78 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

	60 mg/kg/日		200 mg/kg/日		600 mg/kg/日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2 週	19.4 ± 2.5	20.8 ± 2.2	42.2 ± 4.5	58.4 ± 4.2	46.8 ± 4.9	70.9 ± 4.9
78 週	19.6 ± 3.1	14.3 ± 2.6	31.9 ± 3.4	40.4 ± 4.1	41.1 ± 6.1	59.6 ± 4.6

雄性ラットに本薬 450、1200 及び 2400 mg/kg/日を 3 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は 3 日目にはほぼ定常状態に達した（参考 4.2.1.1-04）。

雌雄ラットに本薬 80 及び 800 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、反復投与による明確な蓄積は認められなかった (4.2.3.2-02)。

表 11 ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	C _{max} (µg/mL)		t _{1/2} (h)		AUC (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
80	4 週	6.1	8.9	1.6	1.4	16.6	15.3
	26 週	4.5	11.0	4.7	4.2	34.0	55.2
800	4 週	57.7	63.7	8.3	8.2	872.7	968.7
	26 週	50.3	53.8	3.9	5.2	668.1	662.2

雌雄サルに本薬 100、300 及び 900 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加が認められたものの、28 日目における t_{1/2} は 1 日目と比較して延長する傾向は認められなかった (参考 4.2.3.2-05)。

表 12 サルに本薬を 4 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時期	C _{max} (µg/mL)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
100	1 日目	4.3	6.7	7.5	10.7	45.7	80.2
	28 日目	10.2	17.7	9.3	5.5	131.6	230.4
300	1 日目	10.7	9.7	33.1	21.9	168.5	112.7
	28 日目	28.6	21.6	56.4	11.6	587.9	278.2
900	1 日目	21.4	29.5	20.6	NA	270.6	523.5
	28 日目	47.0	82.4	23.1	22.3	674.0	1497.5

NA: 算出不能

(2) 分布

雌性白色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 200 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は検討したいいずれの組織においても投与 6 時間後に最高値に達し、脂肪組織、副腎、乳腺及び肝臓等で血漿よりも高値を示した。また、妊娠ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 200 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1～6 時間後の組織中放射能濃度は、乳腺で最も高く、胎児及び胎盤においても放射能が認められた。妊娠ラットと非妊娠ラットにおける組織中放射能濃度を比較したとき、妊娠ラットにおいて乳腺で高値を示し、副腎では低値を示した。さらに、妊娠ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 200 mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより測定したとき、投与 1 時間後では消化管及び脂肪組織に高い放射能が、神経組織に低い放射能が認められ、投与 24 時間後では脂肪組織で高い放射能が認められた。また、投与 1 時間後では胎児に放射能は認められなかったが、胎盤では微量の放射能が認められた (参考 4.2.2.2-03)。

雄性白色ラットに本薬 100 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、脳ホモジネート中未変化体濃度は投与 2 時間後に C_{max} (11.4 ± 6.1 µg/g tissue) を示した (参考 4.2.2.3-01)。

雄性白色ラットに ³H 標識体 (本薬) 6.8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度¹⁹⁾ は、肺を除くすべての組織において投与後 1 時間以内に最高値に達し、肝臓で最も高値を示した。なお、肺における放射能濃度は投与 8 時間後に最高値に達した (参考 4.2.2.2-02)。雌雄マウス及び雌雄ラットに ³H 標識体 (本薬) 200 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿タンパク結合率は、マウス及びラットでそれぞれ投与 12 及び 24 時間後まで 90 % 以上であり、投与 48 時間後ではそれぞれ 69～85 及び 79～85 % に低下した (参考 4.2.2.3-02)。

¹⁹⁾ 検討された組織は、肝臓、心臓、肺、脾臓、腎臓、精巣、大脳、小脳及び脊髄のみ。

サル血漿に本薬（3～60 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加したとき、*in vitro*（平衡透析法）における本薬の非結合型の割合は、0.71～0.99 %であった（参考 4.2.2.2-04）。

ヤギ血漿に ^{14}C 標識体（本薬）10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、*in vitro*（平衡透析法）における血漿タンパク結合率は 98.5 %であった。なお、アルブミン並びに α 、 β 及び γ グロブリンへの結合は認められなかった（参考 4.2.2.3-03）。

(3) 代謝

ラット肝ミクロソーム及びサイトゾルに本薬（1 mM）を添加したとき、主な代謝物はⅡ（メチレンジオキシ環が開環したもの）、Ⅲ（*m*-ヒドロキシ体）及びⅣ（*p*-ヒドロキシ体）であった。また、雄性ラットに本薬 200 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、主な尿中代謝物は代謝物Ⅳであり、その他にⅢ及びⅡ等が認められた。なお、未変化体及びグルクロン酸抱合体はほとんど認められなかった。（参考 4.2.2.4-01）。

雄性サルに本薬 80 mg を絶食下で単回経口投与、80 及び 120 mg を単回腹腔内投与又は 40、80 及び 120 mg を単回静脈内投与したとき、いずれの投与経路においても尿中の主代謝物はグルクロン酸抱合体であり、代謝物Ⅲ及びⅣはわずかであった（参考 4.2.2.2-04）。

以上において同定された代謝物より、本薬の代謝経路は図 1 のように推定されている。

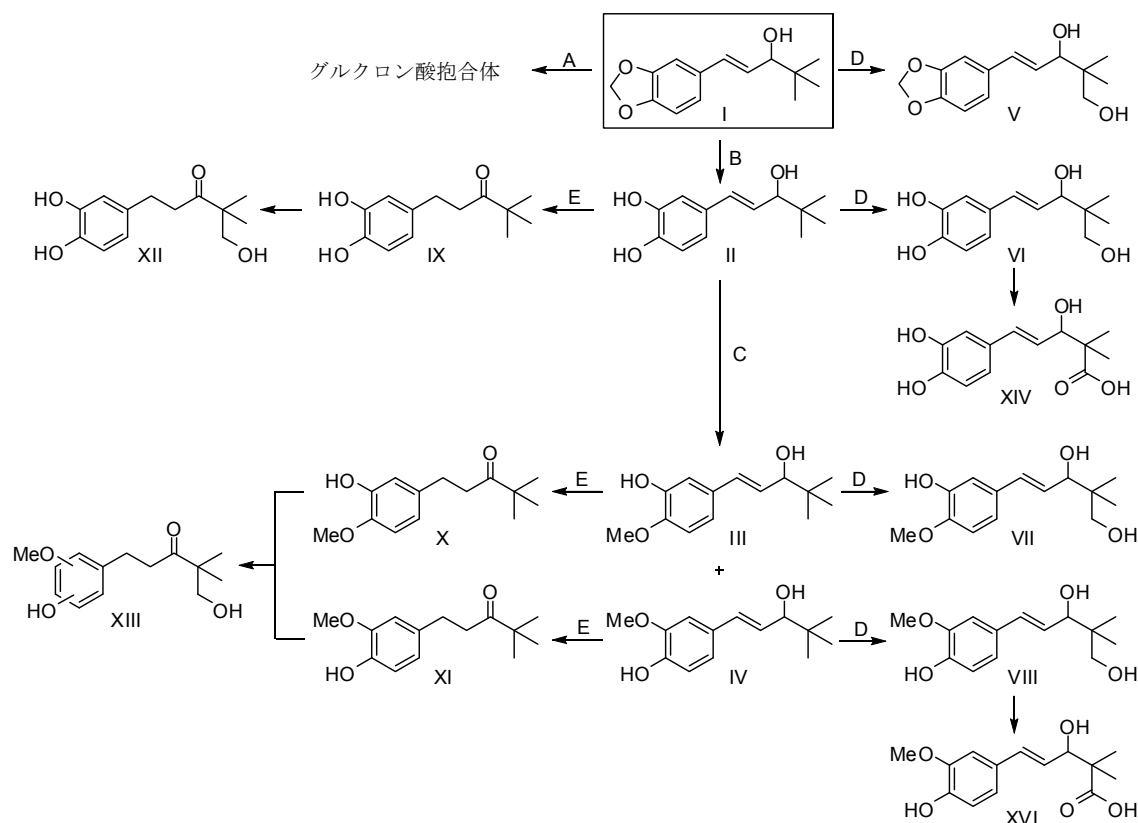


図 1 本薬の推定代謝経路

ラット脳ミクロソーム画分に本薬（0.3～100 μM ）を添加したとき、本薬はナフタレンの水酸化を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} は 1.21 μM であった（参考 4.2.2.4-02）。

雄性ラットに本薬 100 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、脳ミクロソーム画分におけるナフタレンの水酸化は、投与 2 時間後に最も強く阻害され（71 %）、その後阻害作用は経時的に減弱した。また、本

薬投与後のラット脳ミクロソーム画分に本薬（2 又は 4 μ M）を添加したとき、投与 2 時間後のミクロソーム画分では阻害作用の更なる増強は認められなかったが、投与後 4～24 時間のラット脳ミクロソーム画分では阻害作用の増強が認められた（参考 4.2.2.3-01）。

雌雄マウスに本薬 60、200 及び 600 mg/kg/日を 21 日間反復経口投与したときの肝ミクロソームにおいて、雌雄でエトキシレゾルフィンデエチラーゼ（CYP1A2 活性の指標、以下同様）、フェナセチンデエチラーゼ（CYP1A2）、ペントキシレゾルフィンデアルキラーゼ（CYP2B/3A）及びニフェジピンオキシダーゼ（CYP3A）活性の上昇並びにデキストロメトルファンデメチラーゼ（CYP2D6）活性の低下が認められ、雄で *p*-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ（CYP2E1）活性の低下、雌でトルブタミドヒドロキシラーゼ（CYP2C）活性の上昇が認められた。また、雌雄ラットに本薬 80、220 及び 800 mg/kg/日を 21 日間反復経口投与したときの肝ミクロソームにおいて、雌雄でエトキシレゾルフィンデエチラーゼ、フェナセチンデエチラーゼ、ペントキシレゾルフィンデアルキラーゼ及びグルクロニルトランスフェラーゼ活性の上昇並びにデキストロメトルファンデメチラーゼ活性の低下が認められ、雄においてニフェジピンオキシダーゼ活性の上昇が認められた。また、*p*-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ活性は雄で低下が認められ、雌では上昇が認められた（参考 4.2.2.4-03）。

(4) 排泄

妊娠 17 日目のラットに ^3H 又は ^{14}C 標識体（本薬）200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ 22 及び 69 %が排泄された。なお、標識位置の違いにより、放射能の排泄が異なることはなかった（参考 4.2.2.2-03）。

雄性ラットに本薬（ラセミ体）30 及び 300 mg/kg もしくは *R* 体又は *S* 体いずれも 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの *R* 体及び *S* 体の糞中排泄率は表 13 のとおりであり、いずれにおいても大部分は *R* 体であった（参考 4.2.2.2-06）。

表 13 雄性ラットに本薬（ラセミ体）、*R* 体及び *S* 体を単回経口投与したときの糞中排泄率

	投与量 (mg/kg)	測定対象	糞中排泄率 (%)
ラセミ体	300	<i>R</i> 体	30.9 $\pm$ 10.4
		<i>S</i> 体	8.21 $\pm$ 5.86
	30	<i>R</i> 体	13.7 $\pm$ 3.77
		<i>S</i> 体	0.25 $\pm$ 0.15
<i>R</i> 体	30	<i>R</i> 体	8.32 $\pm$ 1.28
		<i>S</i> 体	0.17 $\pm$ 0.03
<i>S</i> 体	30	<i>R</i> 体	3.70 $\pm$ 0.31
		<i>S</i> 体	0.23 $\pm$ 0.10

雄性サルに本薬 44 mg を単回静脈内投与したとき、未変化体及びグルクロン酸抱合体の合計で、投与 24 時間後までに総投与量の 34 %が尿中に排泄され、そのほとんどが投与 8 時間後までに排泄された（参考 4.2.2.2-04）。

授乳中の雌性ヤギに本薬 200 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与したとき、乳汁中への本薬の移行が認められ、乳汁中未変化体濃度は血漿中濃度と同程度であった（参考 4.2.2.3-03）。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

妊娠 6 日目のマウスに本薬 1.5、15、50 又は 150 mg/kg/日及び PHT 40 mg/kg/日を単独又は併用にて 13 日間反復経口投与したとき、投与 4 時間後における本薬の血漿中未変化体濃度は、本薬 50 mg/kg/日以上 の群において、PHT の併用により単独投与時と比較して 78～90 %減少した。また、血漿中 PHT 濃度は

本薬の併用によりほとんど影響を受けなかった（参考 4.2.2.6-01）。

雄性マウスに本薬 125.3～142.3 mg/kg/日を単独並びに CZP 0.023 及び 2.3 mg/kg、VPA 82.1 mg/kg、PB 8.9 mg/kg 又は ESM 95.4 mg/kg と併用にて単回腹腔内投与し、投与 15～60 分後における各薬物の脳内濃度について検討したとき、本薬の併用により脳内 ESM 及び PB 濃度はそれぞれ 39 及び 20 %増加し、脳内 VPA 濃度は 16 %減少した。また、本薬の脳内未変化体濃度は VPA との併用により単独投与時と比較して 124 %増加し、PB との併用により 21 %減少した（参考 4.2.1.1-17）。

雄性マウスに CBZ 3.5～6.2 mg/kg を単独又は本薬 49.5～255.1 mg/kg と併用にて単回腹腔内投与したとき、投与 30 分後における血漿中及び脳内 CBZ 濃度は、本薬の併用により単独投与時と比較して 21～39 % 及び 25～48 %増加した（参考 4.2.1.1-18）。

雄性マウスに本薬 115.5 及び 178.8 mg/kg、CLB 6.5 mg/kg 及び VPA 168.1 mg/kg を単独又は併用にて単回腹腔内投与し、投与 30 分後における脳内薬物濃度について検討したとき、本薬の併用により脳内 CLB 濃度は 18.6 倍増加、脳内 NCLB 濃度は 38 %減少し、脳内 VPA 濃度は 20 %減少した。また、本薬投与 60 分後の脳内未変化体濃度は、CLB 及び VPA の併用により単独投与時と比較して 68 %及び 2.3 倍増加した（参考 4.2.1.1-19）。

雄性ラットに本薬 300 mg/kg/日を 5 日間反復経口投与し、リドカイン 10 mg/kg/日を腹腔内投与又はリチウム 400 mg/kg/日を経口投与にて併用投与したとき、本薬の併用による投与 1 日目の血清中リドカイン濃度の増加はわずかであったが、投与 5 日目には 1.9 倍増加した。また、血清中リチウム濃度については、本薬の併用による影響は認められなかった（参考 4.2.1.4-01）。

雄性ラットに本薬 300 mg/kg/日を 5 日間反復経口投与し、CBZ、テオフィリン、PB、エタノール、アスピリン又はアンチピリンを表 14 の投与方法で併用投与したとき、1 及び 5 日目における各薬物の血液中濃度は表 14 のとおりであり、本薬の併用により CBZ、アンチピリン及びテオフィリンの血液中濃度が上昇した（参考 4.2.1.4-03）。

表 14 各併用薬の血液中濃度^{a)}に対する本薬の影響

併用薬	投与方法	単独投与時 (µg/mL)		本薬併用時 (µg/mL)	
		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
CBZ	150 mg/kg を 5 日間併用	8.5 ± 1.6	8.5 ± 1.8	10.7 ± 1.9	12.9 ± 2.0
テオフィリン	75 mg/kg を 5 日間併用	56.1 ± 3.6	58.9 ± 2.2	55.8 ± 2.4	78.4 ± 1.7
PB	本薬投与前 5 日間 100 mg/kg を投与した後、50 mg/kg を 5 日間併用	-	54.1 ± 1.6	-	53.9 ± 1.9
エタノール	2000 mg/kg を 5 日間併用	-	1100 ± 40	-	1160 ± 30
アスピリン ^{b)}	250 mg/kg を 5 日間併用	315 ± 7	382 ± 8	302 ± 7	331 ± 14
アンチピリン	100 mg/kg を 5 日間併用	38.48 ± 1.54	19.40 ± 1.50	83.92 ± 1.42	48.38 ± 2.58

a) 併用薬投与 4 時間後に測定

b) サリチル酸として定量

雄性ラットにアセトアミノフェン 50 mg/kg 単独又は本薬 200 mg/kg と併用にて単回腹腔内投与したとき、血漿中アセトアミノフェンの AUC_{0-5h} は本薬の併用により影響を受けなかった（参考 4.2.2.6-02）。

<審査の概略>

(1) 分布及び蓄積性について

機構は、本薬のメラニン親和性及びメラニン含有組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のメラニン親和性について検討した試験は実施しておらず、イヌを用いた毒性試験では投与 2 ヶ月以降に機序不明の網膜の点状出血及び眼圧上昇が認められているものの、有色マウス、有

色ウサギ及びサルを用いた毒性試験において、メラニン含有組織である眼の脈絡膜又は網膜変化もしくは皮膚の障害性変化を示唆する一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、眼に関する有害事象²⁰⁾としては、Dravet 症候群患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の長期投与期で結膜炎 3 例及び眼瞼炎 1 例が認められたものの、他の海外臨床試験及び海外製造販売後調査等において SMEI 患者では眼に関連する有害事象²⁰⁾は認められていないこと、SMEI 以外のてんかん患者では、視力障害及び複視等が認められているが、これらの有害事象は、併用薬である CBZ に起因する可能性があると考えることを説明した。また申請者は、皮膚に関する有害事象²¹⁾としては、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の短期（用量調節期 4 週間及び投与維持期 12 週間）で 41.7 % (10/24 例、皮膚乾燥 5 例、発疹 2 例、薬疹、皮下出血及びそう痒症各 1 例)、長期投与期で 33.3 % (9/27 例、紅色汗疹及び蕁麻疹各 2 例、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚乾燥、貨幣状湿疹、皮下出血及び発疹各 1 例)、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy) においてプラセボ群 0 % (0/31 例)、本剤群 8.8 % (3/34 例、血管浮腫、皮膚乾燥及び紅斑各 1 例)、海外短期試験（参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）で 4.2 % (1/24 例、発疹 1 例)、cohort ATU で 0.4 % (1/272 例、光線過敏性反応)、海外製造販売後データ（2007 年 1 月 4 日～2011 年 5 月 4 日、推定投与患者数 4762 人年、欧州での製造販売後調査（Dravet 症候群患者 138 例）を含む）において、発疹 2 件、脱毛症、冷汗、皮膚乾燥及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 1 件が認められ、日本人において発現率が高くなる傾向が認められたが、いずれもメラニン親和性との関連はないと考えることを説明した。なお申請者は、メラニン親和性が高い薬物の特徴は明確になっていないが、多環芳香族化合物ではメラニンに対する結合能が高いとの報告（Salazar-Bookaman MM et al, *J Ocul Pharmacol*, 10: 217-239, 1994）及びメラニン親和性が高い薬物の多くは塩基性で脂溶性の高いものであるとの報告（Leblanc B et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 28: 124-132, 1998）があり、本薬は脂溶性が高く（logP = 2.94）、多環芳香族の構造を有さず、塩基性物質でもないことを説明した。

機構は、本薬が高濃度に分布する組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、分布が検討された公表論文（参考 4.2.2.2-02、参考 4.2.2.2-03）より、本薬の放射能が血液中よりも高濃度に推移した組織は肝臓、腎臓、副腎、脂肪組織及び乳腺であり、これら組織に関連する毒性試験における変化として、腎臓の尿細管障害、肝重量の増加、肝細胞の肥大及び副腎の肥大が認められ、そのうちサル及びラットで認められた腎臓の変化は本薬の毒性所見と考えられるが、投与期間の延長により増悪は認められなかったこと、マウス、ラット及びサルで認められた肝臓の変化は肝薬物代謝酵素の誘導に伴う適応性の変化であると考えられ、サルで認められた副腎の変化は全身状態の悪化に起因するものと考えられることから、いずれも毒性学的意義はないと判断したことを説明した。

次に申請者は、Dravet 症候群又は SMEI 患者を対象とした国内外臨床試験において認められた有害事象のうち、肝臓に関連する有害事象²²⁾は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の短期（用量調節期 4 週間及び投与維持期 12 週間）で 33.3 % (8/24 例)、長期投与期で 9.5 % (2/27 例)、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy）においてプラセボ群 0 % (0/31 例)、本剤群 2.9 % (1/34 例) であったこと、腎臓及び副腎に関連する有害事象²³⁾は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）

²⁰⁾ MedDRA SOC「眼障害」及び HLT「眼機能診断法」に該当する事象。

²¹⁾ MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」及び HLT「皮膚検査」に該当する事象。

²²⁾ MedDRA SOC「肝胆道系障害」、HLT「蛋白代謝障害 NEC」及び HLT「肝胆道系検査」に該当する事象。

²³⁾ MedDRA SOC「腎および尿路障害」、HLT「腎尿路系検査および尿検査」「副腎障害」及び HLT「副腎病理組織学的検査」「副腎髓質検査」「副腎皮質検査」に該当する事象。

の短期（用量調節期 4 週間及び投与維持期 12 週間）で 4.2 % (1/24 例)、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）において、プラセボ群 0% (0/31 例)、本剤群 2.9 % (1/34 例)、海外長期投与試験（参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾）において 2.2 % (1/45 例）であったこと、乳腺に関する有害事象²⁴⁾ は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の短期（用量調節期 4 週間及び投与維持期 12 週間）で 4.2 % (1/24 例)、海外長期投与試験（参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾）で 6.7 % (3/45 例）に認められたのみであったこと、cohort ATU (272 例) 及び海外製造販売後データ（2007 年 1 月 4 日～2011 年 5 月 4 日、推定投与患者数 4762 人年、欧州での製造販売後調査（Dravet 症候群患者 138 例）を含む）においては、重篤な有害事象として肝不全 2 件及び肝細胞融解性肝炎 1 件が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、筋肉、皮膚、胃、小腸、大腸、眼球、甲状腺、骨、血管、脾臓及び膀胱等では本薬の分布に関する定量的なデータは得られていないが、白色ラットの全身オートラジオグラフィ（参考 4.2.2.2-03）の結果を踏まえると、顕著な放射能分布が認められる組織又は蓄積が疑われる組織はないものと考えられること、毒性試験におけるこれらの組織における所見について、サルで筋緊張の低下が認められたが、死亡が認められた毒性用量での所見であり全身状態の悪化に起因するものと考えられていること、イヌで網膜の点状出血及び軽度の眼圧上昇が認められたが、組織学的変化を伴っておらず、ラット及びサルでは眼科検査及び病理組織学的検査で眼の変化は認められなかったこと、Dravet 症候群又は SMEI 患者を対象とした国内外臨床試験及び海外製造販売後データにおいても、上記組織に関連する有害事象として臨床上特段問題となるものは認められていないことを併せて説明した。

機構は、本薬のメラニンに対する親和性は検討されておらず、本薬の分布が検討された組織は限定的であることを踏まえると、蓄積性について十分な検討が行われたとは言えないと考えるが、海外臨床試験成績及び海外製造販売後の安全性情報等を踏まえると、仮に特定の組織に本薬が蓄積した場合にも、現時点において臨床上重大な問題となる可能性は低いと考える。なお、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy）よりも皮膚に関する有害事象²¹⁾ の発現率が高い傾向が認められることも考慮し、皮膚に関する有害事象の発現状況及び本薬が高濃度に分布する組織に係る有害事象の発現状況については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（分解物の毒性試験、鏡像異性体の毒性試験、他剤との併用投与による毒性試験）が実施されている。なお、マウス、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、一部の生殖発生毒性試験は、原資料の確認ができないためいずれも参考資料として評価したが、それぞれ試験報告書中で GLP を遵守して試験を実施した旨が記載されている。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、マウスにおける経口、静脈内及び腹腔内投与試験、ラットにおける経口及

²⁴⁾ MedDRA SOC「生殖系および乳房障害」及び HLGT「生殖器および乳房検査（ホルモン検査を除く）」「内分泌検査（性ホルモン検査を含む）」に該当する事象。

び腹腔内投与試験が実施された。概略の致死量は、マウスでは経口、静脈内及び腹腔内投与時でそれぞれ 2200、50 及び 1000 mg/kg、ラットでは経口及び腹腔内投与時でそれぞれ 3000 mg/kg 超及び 1000 mg/kg と判断されている。投与後の症状として、マウスでは中枢神経系に対する作用を反映した変化（興奮及び鎮静、知覚過敏、眼瞼下垂、伸展、呼吸不整及び痙攣）及びショックが認められ、ラットでは中枢神経系に対する作用を反映した変化（痙攣、鎮静、反射の消失、体温低下及び呼吸数の減少）、流涙、角膜炎、肝臓肥大及び臓器の癒着が認められた（参考 4.2.3.1-01、参考 4.2.3.1-02）。

また、サルにおける反復経口投与毒性試験において急性毒性を評価しているが、最大用量である 900 mg/kg まで、死亡を含め所見は認められなかった（参考 4.2.3.2-05、参考 4.2.3.2-06）。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス（13 週間）、ラット（26 週間）、イヌ（13 ヶ月間）及びサル（4 及び 26 週間）における経口投与試験が実施された。いずれの動物種においても肝重量の増加又は肝代謝酵素誘導に関する影響が認められ、その他にマウス及びラットで肝細胞の肥大、ラットで中枢神経系に対する影響、ラット及びサルで尿細管変性、イヌで眼に対する影響（網膜の点状出血、眼圧上昇）が認められた。肝細胞の肥大は、肝代謝に関連した変化と考えられており、尿細管に対する影響は本薬及びその代謝物が排泄臓器である腎に高濃度で反復曝露されることにより発現したものと考えられている。無毒性量は、ラット 26 週間反復投与毒性試験で 80 mg/kg/日、イヌ 13 ヶ月間反復投与毒性試験で 25 mg/kg/日、サル 26 週間反復投与毒性試験で 600 mg/kg/日と判断されており、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の投与維持期（50 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-∞}: 227.2 µg·h/mL）と比較すると、安全域はそれぞれラット及びイヌで 0.1 倍、サルで 1.7 倍と推定されている。

1) マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-01）

マウス（雌雄各 10 例/群）に本薬 60 及び 800 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、本薬に関連した死亡例は認められなかった。800 mg/kg/日群で血中コレステロールの増加、肝臓重量の増加、肝小葉の明瞭化及び肝細胞の肥大が認められたが、コレステロールの増加、肝細胞の肥大は肝代謝酵素誘導に関連した変化と考えられたため、無毒性量は 800 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-02）

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 80、220 及び 800 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、220 mg/kg/日群の雄 1 例及び 800 mg/kg/日群の雌 2 例が死亡又は瀕死となり、死因は一般状態の悪化（220 mg/kg/日群の雄及び 800 mg/kg/日群の雌各 1 例）及び不明（800 mg/kg/日群の雌 1 例）とされている。220 mg/kg/日以上群で呼吸困難、呼吸音の増強、立毛、円背位、削瘦、泌尿生殖器周辺の汚れ、鎮静、流涎、体重増加抑制、血中コレステロールの増加、肝重量の増加、肝細胞の肥大、尿細管の所見（尿細管変性、好塩基性変化、好酸性小滴の蓄積）、800 mg/kg/日群で血中総タンパクの増加、血中グルコースの減少、腎重量の増加、血中尿素の増加が認められた。以上より、無毒性量は 80 mg/kg/日と判断されている。

3) イヌを用いた 13 ヶ月間経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-04）

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本薬 25、62.5 及び 156.25 mg/kg/日を 13 ヶ月間経口投与したとき、本薬に関連した死亡例は認められなかった。62.5 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、血液生化学的検査値の変化（ALP の増加等）、網膜の点状出血、156.25 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の減少、尿中胆汁色素の上昇、眼圧上昇、雄で元気消失、被毛の乱れが認められた。以上より、無毒性量は 25 mg/kg/日と判断されている。

4) サルを用いた 4 週間経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-05）

サル（雌雄各 2 例/群）に本薬 100、300 及び 900 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、900 mg/kg/日群の雌 1 例で鎮静及び筋緊張の低下が認められ、腎障害により死亡した。900 mg/kg/日群で体重減少、胸腺の委縮、尿細管変性及び肝重量の増加が認められ、雄で摂餌量の減少及び血中尿素の増加が認められた。以上より、無毒性量は 300 mg/kg/日と判断されている。

5) サルを用いた 26 週間経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-06）

サル（雌雄各 6 例/群）に本薬 100、250 及び 600 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、本薬に関連した死亡例は認められなかった。250 mg/kg/日以上群で肝重量の増加、600 mg/kg/日群で貧血傾向が認められたが、貧血傾向は統計学的な有意差のない軽度な変化であり、毒性学的意義はないと考えられている。なお、肝重量の増加は 4 週間の休薬により回復した。以上より、無毒性量は 600 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験（参考 4.2.3.3.1-01）、マウス及びラットの初代培養肝細胞を用いる UDS 試験（参考 4.2.3.3.1-02）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常試験（参考 4.2.3.3.1-04）、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（参考 4.2.3.3.1-05）、マウスを用いる骨髓小核試験（参考 4.2.3.3.2-01）が実施された。CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、S9 非存在下の 60 µg/mL 及び S9 存在下の 150 µg/mL で染色体の構造異常細胞の出現頻度が増加しており、国内臨床試験（STP-1 試験: 5.3.5.2-03）の投与維持期（50 mg/kg/日）における C_{max} （平均値 ± 標準偏差） 13.0 ± 4.89 µg/mL から求めた安全域は 2～8 倍となるが、マウスを用いる骨髓小核試験（参考 4.2.3.3.2-01）において陰性結果が得られていること、がん原性試験において本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は低いと判断されていることから、ヒトで遺伝毒性が発現する可能性は低いものと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性について、マウス（78 週間）及びラット（102 週間）を用いたがん原性試験が実施された。マウスでは肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が認められたが、当該変化は肝代謝酵素の誘導に起因すると考えられ、マウスにおける種特異的な変化と考えられることから、本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は低いと判断されている。

1) マウスを用いたがん原性試験（4.2.3.4.1-01）

マウス（雌雄各 50 例/群）に本薬 60、200 及び 600 mg/kg/日を 78 週間経口投与したとき、腫瘍性病変として、200 mg/kg/日以上群で肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発現例数の増加が認められ、肝臓において変異細胞巣と過形成結節が認められた。マウスでは肝代謝酵素誘導を引き起こす薬剤の投与により、肝腫瘍性病変が増加することが報告されていること（Maronpot RR, *Pathology of the mouse*, Cache River Press, 170-171, 1999）、スチリペントールは遺伝毒性を示さず、肝代謝酵素を誘導することが確認されていることから、当該試験で認められた肝腫瘍の増加は、マウスに特異的に認められる肝代謝酵素の誘導に関連した作用によるものであると判断されている。その他、非腫瘍性病変として、肝重量増加、肝細胞肥大、肝細胞における細胞質内同心性封入体の発現例数の増加が認められた。

2) ラットを用いたがん原性試験（4.2.3.4.1-02）

ラット（雌雄各 50 例/群）に本薬 80、220 及び 800 mg/kg/日を 102 週間経口投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、非腫瘍性変化として、流涎、摂餌量及び摂水量増加、体重低下、肝肥大、小葉中心性

肝細胞肥大、肝細胞に細胞質内同心性封入体が認められ、細胞質内同心性封入体については小胞体が肥大したものと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生・発達に関する試験、マウス及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されている。なお、マウス及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（参考 4.2.3.5.2-01、参考 4.2.3.5.2-02、参考 4.2.3.5.2-03、参考 4.2.3.5.2-06）は GLP 非準拠で実施されているが、GLP 準拠で実施されたラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生・発達に関する試験（4.2.3.5.1-01）において受胎初期から出生後まで評価されていることから、本薬の胚・胎児発生に関する影響については、当該試験成績も含めた上で包括的に評価できると機構は判断した。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、母動物に一般状態の悪化及び死亡が認められた用量で、胎児の骨化遅延及び出生児生存率の低下が認められた。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚吸収率の増加及び口蓋裂数の増加が認められたが、追加実施した試験において再現性は確認されなかった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物に一般状態の悪化が認められた用量で、胎児及び出生児に対する影響が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性及びヤギにおいて乳汁への移行性（参考 4.2.2.2-03 及び参考 4.2.2.3-03）が認められている。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生・発達に関する試験（4.2.3.5.1-01）

ラット（雌雄各 24 例/群）に本薬 50、200 及び 800 mg/kg/日を雄では交配 71 日前から交配後の屠殺まで、雌では交配 15 日前から交配期間中を通して分娩後 21 日まで経口投与したとき、800 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例に原因不明の死亡例が認められた。親動物では、800 mg/kg/日群で体重増加抑制、雌で立毛、流涎が認められた。800 mg/kg/日群の胎児で骨化遅延、F1 出生児において、親動物の喰殺に起因する出生後 21 日目の生存率の低下が認められた。F2 に対する本薬の影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性及び胚・胎児に関する無毒性量はいずれも 200 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスにおける試験 1（参考 4.2.3.5.2-01）

妊娠マウス（25 例/群）に本薬 50、200 及び 800 mg/kg/日を妊娠 6 日から 16 日まで経口投与したとき、200 mg/kg/日以上群で吸収胚数の増加、胎児において口蓋裂の発生率の増加が認められた。口蓋裂については 1 腹に偏っており、追加試験（参考 4.2.3.5.2-02）では口蓋裂の発生率の増加は認められず、再現性が認められなかったこと、吸収胚数の増加については統計学的な有意差は認められず、生存胎児数に影響がなかったことから、母動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 800 mg/kg/日、胎児の発生に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断されている。

② マウスにおける試験 2（参考 4.2.3.5.2-02）

妊娠マウス（22 例/群）に本薬 800 mg/kg/日を妊娠 4 日から 14 日まで経口投与したとき、吸収胚数の増加及び口蓋裂の発生率の増加は認められなかった。

③ マウスにおける試験 3（参考 4.2.3.5.2-03）

妊娠マウス（25 例/群）に本薬 50、200 及び 800 mg/kg/日を妊娠 6 日から 16 日まで経口投与したとき、胎児の内臓及び骨格に薬物に関連した異常所見は認められなかった。なお、骨化遅延を示す胎児数は、陰性対照群と比較して本薬投与群で減少した。

④ ウサギにおける試験（参考 4.2.3.5.2-06）

妊娠ウサギ（7～13 例/群）に本薬 50、200 及び 800 mg/kg/日を妊娠 8 日から 21 日まで経口投与したとき、母動物では、200 mg/kg/日以上以上の群で死亡、体重増加抑制、流産及び吸収胚数の増加が認められた。胎児に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 50 mg/kg/日、胎児の発生に関する無毒性量は 800 mg/kg/日と判断されている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（参考 4.2.3.5.3-01）

妊娠ラット（20 例/群）に本薬 50、200 及び 800 mg/kg/日を妊娠 16 日から分娩後 21 日まで経口投与したとき、800 mg/kg/日群で一般状態の悪化に起因した 2 例の死亡が認められた。母動物では、800 mg/kg/日群で泌尿器部の赤色汚濁、流涎、妊娠中の体重増加抑制、妊娠中及び授乳中の摂餌量低下並びに授乳期間中の児動物損失総数の増加が認められ、その主な要因は喰殺であった。出生児では、800 mg/kg/日群で体重増加量の減少、正向反射及び空中立ち直り反射の陽性割合低下、毛生及び切歯萌出の遅延が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断されている。

（6）その他の毒性試験

その他の毒性試験として、分解物及び鏡像異性体の毒性試験等が実施され、分解物及び鏡像異性体については、単回投与毒性試験において毒性所見は認められなかった。

1) 分解物の毒性試験（参考 4.2.3.1-02）

雄性マウス（各 10 例/群）に本薬の分解生成物である類縁物質1※ 及び類縁物質2※（XXXXXXXXXX²⁵⁾ の異性体又は空間的な配置が異なる 2 成分の混合物）1500 及び 2000 mg/kg/日を単回腹腔内投与したとき、死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。

2) 鏡像異性体の毒性試験（参考 4.2.1.1-10）

雄性ラット（各 5 例/群）に本薬 R 体 800、1200 及び 1600 mg/kg 又は S 体 125、350、700 及び 1400 mg/kg を単回経口投与したとき、R 体及び S 体ともにいずれの用量においても、影響は認められなかった。

<審査の概略>

（1）安全域について

機構は、トキシコキネティクス試験成績及び臨床用量投与時の曝露量を比較した上で、臨床使用時の十分な安全域が担保されているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の投与維持期（50 mg/kg/日）における $AUC_{0-\infty}$ は 227.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であるのに対し、ラット 26 週間投与試験（4.2.3.2-02）の無毒性量（80 mg/kg/日）における $AUC_{1-24\text{h}}$ は 34.0～55.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり安全域は 1 倍を下回ること、イヌ 13 ヶ月間経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-04）の無毒性量（25 mg/kg/日）における $AUC_{0-24\text{h}}$ は単回投与試験（3.2.P.2.2-syr-6）結果から 36.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定され安全域は 1 倍を下回ると推定されたこと、またサル 26 週間投与試験（参考 4.2.3.2-05）の無毒性量（600 mg/kg/日）における $AUC_{0-24\text{h}}$ は平均で約 380 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり安全域は 1.7 倍であったことを説明した。その上で申請者は、海外長期投与試験（5.3.5.2-01: STILON）において、SMEI 患者の小児（4～16 歳）に 23.81～96.15 mg/kg/日の用量で本薬を約 3 年間投与した結果、有害事象は 71.1 %（32/45 例）

²⁵⁾ XXXXXXXXXX

※情報公表時に置き換えた。

に認められたが、因果関係が否定されなかった重篤又は重度の有害事象は嘔吐及び体重減少の各 1 件であったこと、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においても因果関係が否定されなかった重篤又は重度の有害事象は食欲減退 3 件、運動失調 2 件、気管支炎、肺炎、栄養障害、発熱及び全身健康状態低下各 1 件であったことから、本薬の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、ラット及びサルで認められた死亡の発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、サルの死亡は腎毒性に起因したものと考えられること、ラットの死亡は、一部の動物で呼吸困難を伴う全身状態の悪化と考えられているが、死因の詳細は不明であることを説明した上で、ヒトでの臨床用量において十分な安全域が担保されていないことも踏まえ、添付文書において情報提供を行うことを説明した。

機構は、ラット 26 週間経口投与毒性試験（無毒性量: 80 mg/kg/日）、イヌ 13 ヶ月間経口投与毒性試験（無毒性量: 25 mg/kg/日）及びサル 26 週間経口投与毒性試験（無毒性量: 600 mg/kg/日）における安全域は十分とは言えず、ラット（220 mg/kg/日）及びサル（900 mg/kg/日）で死亡例が認められ、特にラットでは死因が解明できていないこと、国内外臨床試験での本剤の使用経験は限られ、海外製造販売後の安全性情報も現在までに十分集積しているとは言い難いことを踏まえると、サルで認められた腎毒性及びラットで認められた原因不明の死亡について、添付文書上にて情報提供を行う必要があると考える。

（2）幼若動物の腎毒性の評価について

機構は、反復投与毒性試験においてラット及びサルで腎毒性が認められ、本薬の対象患者には腎臓が成熟していない年齢の幼児が含まれること、本剤の幼若動物における毒性試験は実施されていないことを踏まえ、幼児における腎毒性について既存の毒性試験成績から十分に評価できるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヤギを用いた試験（参考 4.2.2.3-03）において、本薬は乳汁移行性が高いことが示されていること、¹⁴C 標識体（本薬）を妊娠ラットに投与した際に乳腺において放射能が高値を示したこと（参考 4.2.2.2-03）から、本薬の幼若動物に対する影響は、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（参考 4.2.3.5.3-01；乳汁を介して出生児ラットが本薬に曝露されたと考えられる）によって評価可能と考えることを説明し、当該試験において腎の剖検において特段の影響が認められなかったことから、腎毒性が乳児で発現する可能性は低いと考えること、国内外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を精査した結果、2 歳未満の乳幼児において腎臓に関する有害事象²³⁾は認められていないことから、本薬の臨床使用において腎毒性が認められる可能性は低いと考えることを説明した。以上より申請者は、幼児の腎臓に対する影響は適切に評価されているものと考えたことを説明した。

機構は、毒性試験で認められた腎毒性は本薬又はその代謝物の直接作用により発現した可能性が高く、ヒトにおいても発現する可能性は否定できないこと、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（参考 4.2.3.5.3-01）では F1 動物の病理学的検査は実施されていないこと、当該試験における F1 動物の血中又は尿中曝露量が明らかにされておらず、十分な曝露証明はされていないことから、本来であれば幼若動物を用いた腎毒性の評価が実施されるべきであったと考える。しかしながら、本剤の対象疾患である Dravet 症候群は難治性の重篤な希少疾病であり、本剤を迅速に臨床現場に提供する医療上の必要性は高いと考えられること、非臨床試験で認められた腎の所見は血液生化学的検査又は尿検査でモニターできる可能性が高いと考えられること、国内外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報からは幼児の泌尿器系に重篤な副作用の発現リスクは示されていないことを踏まえ、添付文

書上にて腎毒性に関する適切な注意喚起を行い、定期的な腎機能検査を行う等の十分な安全対策を講じ、ることを前提として、臨床適用することは可能と考える。なお機構は、小児患者が投与対象に含まれ、標的臓器の発育に対し安全性上の懸念を有する医薬品については、幼若動物を用いた試験を実施し、その安全性を厳密に検討すべきであると考えており、今後の開発においては十分留意する必要があると考える。

(3) 代謝物の毒性評価について

機構は、ヒトにおける本薬の代謝物プロファイルが十分に検討されていないことを踏まえた上で、ヒト代謝物に関する安全性をどのように担保するのか、また、ヒト代謝物に関する毒性試験を実施すべきではないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験では本薬の代謝物について血中薬物動態を検討していないため、正確な本薬の代謝物プロファイルは不明であるが、本薬の尿中排泄率を踏まえると、ヒトの血中では、グルクロン酸抱合体を含む未変化体、代謝物Ⅱ（メチレンジオキシ環が開環したもの）、代謝物Ⅳ（*p*-ヒドロキシ体）の曝露量が高値を示すと考えられることを説明し、公表文献（参考 4.2.2.2-04、参考 4.2.2.4-01）における尿中代謝物に関する報告を踏まえると、未変化体についてはサル、代謝物Ⅳについてはラットでヒトと同様の比率で曝露されているものと考えられるため、それぞれの代謝物の安全性は毒性試験で評価できていると考えることを説明した。また申請者は、代謝物Ⅱについては動物よりもヒトで高曝露が想定されるが、これまでのヒトにおける投与経験から、当該代謝物のヒトに対する安全性上のリスクは低いと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、代謝物について新たに毒性試験をする必要はないと考えることを説明した。

機構は、尿中代謝物から血中代謝物の種類及び比率を同定することは困難であり、現時点では、ヒト血中代謝物を評価するための適切な PK 試験が実施されておらず、毒性評価の必要な代謝物が同定されていないことから、ヒト代謝物の安全性を評価することは困難と考える。本薬については、海外において一定の使用経験があること、投与対象となる Dravet 症候群は難治性の重篤な疾患であり、本剤を迅速に臨床現場に提供する医療上の必要性は高いと考えられることを踏まえると、当該代謝物の検討を実施せずに臨床適用することはやむを得ないと考えるが、今後必要に応じヒト代謝物の安全性についてさらに検討されることが望ましいと考える。

(4) 依存性について

機構は、本薬が依存性形成作用を有する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬と同様に GABA 作動性を有するバルビツール誘導体及びベンゾゼジアゼピン類では身体依存及び精神依存の形成が報告されており（Hoffman PL et al, *Alcohol Alcoholism*, 31: 333-340, 1996、Tan KR et al, *Nature*, 463: 769-774. 2010）、本薬も GABA_A 受容体に対する作用を有することから、類薬と同様の依存性形成作用が否定できないことを説明した。その上で申請者は、①ベンゾジアゼピンによる依存性形成は、中脳辺縁系の腹側被蓋野に存在する α_1 サブユニットを含む GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、ドパミンニューロンの脱抑制が生じることによるものである可能性が提唱されているが（Tan KR et al, *Nature*, 463: 769-774, 2010）、本薬はベンゾゼジアゼピンとは異なり、 α_3 サブユニットを有する GABA_A 受容体に高い親和性を示すこと、②サル 26 週間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-05）の休薬期間において退薬症候が認められなかったこと、③国内外臨床試験及び海外製

造販売後調査において、依存に関する有害事象²⁶⁾は報告されていないことから、本薬が依存性を有する可能性は低く、臨床使用において依存性に対する特段の配慮は不要と考えること、しかしながら、依存性に関する体系的な評価は行われていないことから、添付文書において情報提供を行うことを説明した。

機構は、①本薬の薬理作用を踏まえると依存を形成する潜在的なリスクは否定できないこと、②非臨床試験、臨床試験ともに、本薬の依存性の有無について科学的に判断できる試験成績は存在しないこと、③申請者が説明したサルでの26週間反復投与毒性試験（参考4.2.3.2-05）は、十分に高い曝露量まで検討が行われたとは言えず、本薬が潜在的に依存性を有する可能性を否定するものではないこと、④本薬は臨床使用経験が浅く、十分な安全性情報が集積されていないことから、本薬が依存性を有する可能性について適切に情報を提供する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、海外で実施された生物学的同等性に関する試験成績（5.3.1.2-01: STIVAL）が提出された。血漿中未変化体（ラセミ体）濃度は液体クロマトグラフィー/紫外検出（HPLC/UV）法（定量下限: 0.1～1 µg/mL）又は液体クロマトグラフィー/質量分析（LC/MS/MS）法（定量下限: 0.25 µg/mL）、血漿中各エナンチオマー濃度はHPLC/蛍光検出法（定量下限: 6.67 µg/mL）、併用抗てんかん薬の血漿中濃度はLC/MS/MS（定量下限: CLB 0.005 µg/mL、NCLB 0.05 µg/mL、水酸化ノルクロバザム（OH-NCLB）0.0025 µg/mL、VPA 5.0 µg/mL）等により測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）生物学的同等性

外国人健康成人男性24例を対象に、本剤1000 mg（ドライシロップ剤（500 mgを2包）又はカプセル剤（500 mgカプセルを2カプセル））を食後に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、カプセル剤投与時に対するドライシロップ剤投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその90%信頼区間はそれぞれ1.23[1.10, 1.37]及び1.10[1.04, 1.16]であり、 AUC_{0-t} は生物学的同等性基準を満たしたものの、 C_{max} は90%信頼区間が0.8～1.25の範囲を逸脱し、ドライシロップ剤で高値を示した。また、 $t_{1/2}$ はドライシロップ剤及びカプセル剤でそれぞれ14.02及び17.47時間であり、カプセル剤で延長する傾向が認められた（5.3.1.2-01）。

＜審査の概略＞

（1）ドライシロップ剤とカプセル剤の生物学的同等性について

機構は、カプセル剤と比較してドライシロップ剤の C_{max} が高く、 $t_{1/2}$ が短縮した要因について説明した上で、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、カプセル剤とドライシロップ剤で C_{max} に関して生物学的同等性が示されなかった要因として、本剤（カプセル剤及びドライシロップ剤）の薬物動態が吸収過程において二峰性を示す被験者が多く存在したことから、吸収過程の二峰性により C_{max} の同等性の検出感度が低かったことが一因として考

²⁶⁾ MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象。

えられること、また、この $C_{\max}$ の差異の臨床上的影響について、海外臨床試験（5.3.1.2-01: STIVAL）では $t_{\max}$ 付近で発現した有害事象として上腹部痛及び下痢（各 1 例）が認められたが、因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、 $t_{1/2}$ の差異について、両製剤の個体別の血中濃度推移の比較をすると、両製剤の消失相は類似していたが、一部の被験者で消失相における血中濃度の再上昇が認められたこと、また一部の被験者で定量下限未満となる時点が製剤間で異なったことが、 $t_{1/2}$ の算出に影響したものと考えられ、本質的には本薬の消失に製剤間差はないと考えることを説明した。

なお申請者は、ドライシロップ剤からカプセル剤に切り替えた際の有効性、安全性及び薬物動態に対する影響について、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では 4 例でドライシロップ剤からカプセル剤への切り替えが行われ、切り替え前後で有効性は維持されており、安全性にも特に問題はなかったこと、また、切り替え前後で用量が変更されなかった 3 例における本剤及び併用抗てんかん薬の切り替え前後での薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、本剤及び CLB の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} 並びに Br の $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 及び AUC_{0-t} については切り替え時に変動が認められたことを説明した上で、両製剤間の生物学的同等性が示されていないことを踏まえ、添付文書上で製剤の切り替えに関する注意喚起を行うことを説明した。

表 15 ドライシロップからカプセル剤への切り替え前後での薬物動態パラメータ（投与量で補正した値）

	本剤	VPA	CLB ^{a)}	NCLB ^{a)}	OH-NCLB ^{b)}	Br ^{a)}
$C_{\max}$ (($\mu\text{g/mL}$)/(mg/kg))						
ドライシロップ剤	0.26 $\pm$ 0.02	5.36 $\pm$ 1.15	0.33, 0.99	5.03, 8.84	0.053	35.9, 29.0
カプセル剤	0.32 $\pm$ 0.08	5.02 $\pm$ 1.00	0.47, 1.25	4.17 $\pm$ 10.00	0.047	41.1, 33.3
$C_{\min}$ (($\mu\text{g/mL}$)/(mg/kg))						
ドライシロップ剤	0.19 $\pm$ 0.04	4.40 $\pm$ 1.99	0.27, 0.80	5.03, 9.37	0.053	35.4, 28.0
カプセル剤	0.20 $\pm$ 0.04	4.16 $\pm$ 1.75	0.23, 0.76	4.00, 10.00	0.047	40.9, 34.1
AUC_{0-t} (($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)/(mg/kg))						
ドライシロップ剤	0.94 $\pm$ 0.10	20.21 $\pm$ 4.71	1.23, 3.77	18.56, 35.50	0.209	142.0, 115.9
カプセル剤	1.14 $\pm$ 0.36	19.50 $\pm$ 4.06	1.54, 4.62	15.64, 42.91	0.191	164.5, 144.4

a) 2 例、各被験者の測定値を記載。

b) 1 例、測定値を記載。

機構は、本薬の主な適用対象は乳幼児であり、ドライシロップ剤等の剤形の選択肢を可能な限り増やすことが望ましいと考えること、本薬の対象疾患となる Dravet 症候群が難治性の重篤な希少疾病であることも勘案した上で、ドライシロップ剤及びカプセル剤の両製剤を現時点で臨床現場に提供することの適否を議論すべきと考える。その上で機構は、本薬カプセル剤とドライシロップ剤の生物学的同等性は示されていないが、 AUC_{0-t} は生物学的同等性基準を満たすこと、 $C_{\max}$ の 90 %信頼区間の逸脱は生物学的同等性基準から大きく乖離するものではないこと、少数例での検討結果ではあるものの、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においてドライシロップ剤からカプセル剤への切り替え時の有効性及び安全性に特段の問題が認められてないことも考慮し、本薬の血中濃度測定を必要に応じ実施可能な環境を整備し、添付文書上にて製剤の切り替えに関する適切な情報提供が行われることを前提とすれば、現時点において製剤処方の方の検討等を行うことなく、本薬カプセル剤及びドライシロップ剤の両製剤を医療現場に提供することは可能と考えるが、最終的には専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える。

（2）食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討する試験が実施されていないにもかかわらず、本剤の用法として「食中又は食直後」と規定した根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬の強制分解試験（塩酸（pH 1）に懸濁、70℃）において、酸性条件下では本薬が不安定（ $\blacksquare$ 時間後の含量 $\blacksquare$ %）であることが示されていることから、国内外臨床試験においては食事中又は食直後の用法と設定したが、ヒト胃内環境に近い条件（胃酸模擬液（pH 1.2）に懸濁、37℃）ではほと

んど分解されなかった（ $\square$ 時間後の分解率 $\square$ %）ことから、本剤経口投与時に大幅な分解が起こる可能性はないと考えることを説明した。その上で申請者は、本剤の食後投与又は空腹時投与で実施された臨床試験（参考 5.3.3.1-02: STIUNI、5.3.1.2-01: STIVAL）及び公表文献（参考 5.4-06: Levy RH et al, *J Clin Pharmacol*, 23: 523-533, 1983）における薬物動態を比較したところ（表 16）、本剤は空腹時投与により $C_{\max}$ 及び AUC が低下する傾向にあり、本薬の血漿中濃度は食事の影響を受けることが推察されたこと、その要因として、本薬は水溶性が低いため、食事成分がない状態では消化管内での溶解性が低下すると考えられることを説明した。

表 16 海外臨床試験における食事の有無による薬物動態パラメータ

	投与時期	例数	投与量 (mg)	$C_{\max}$ (µg/mL)	$t_{\max}^a$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-30h} (µg·h/mL)
STIUNI 試験 (参考 5.3.3.1-02)	食後	12	500	2.6 ± 1.2	3.0 (1.0-3.0)	-	8.85 ± 3.77
			1000	6.6 ± 1.8	2.0 (1.0-4.0)	7.8 ± 1.9	32.1 ± 10.7
			2000	13.8 ± 4.8	3.0 (1.5-4.0)	11.0 ± 4.2	79.2 ± 24.2
STIVAL 試験 (5.3.1.2-01)	食後	24	1000	5.99 ± 1.75	3.0 (1.0-4.0)	17.4 ± 11.3	30.2 ± 28.5^b
Levy RH et al (参考 5.4-06)	空腹時	6	300	0.83	1.25	-	2.34 ^c
			600	1.60	1.50	-	4.63 ^c
			1200	3.43	1.58	-	12.6 ^c

a) 中央値（最小値-最大値）

b) AUC_{0-36h}

c) 体重 70 kg として算出

以上を踏まえ申請者は、本剤の食事の影響を検討するための臨床試験を実施していないものの、規定された「食事中又は食直後」以外に服用した場合は血中濃度が十分に上昇せず、期待される有効性が得られない可能性があると考えられることから、添付文書において必ず食事中又は食直後に服用するよう注意喚起するとともに、患者及び保護者向けの資料においても十分な情報提供を行うことを説明した。

また申請者は、欧州の添付文書においては、牛乳、乳製品、炭酸飲料、フルーツジュース等とともに本剤を服用しないことが注意喚起されているが、①本剤と牛乳、乳製品（ヨーグルト）、果汁炭酸飲料（レモン炭酸飲料）及びフルーツジュース（オレンジジュース）との配合試験を実施したところ、含量低下及びキレート形成は認められなかったこと、②ヒトの胃内環境を想定し、日局 溶出試験第 1 液/牛乳混液等を試験液とした本薬ドライシロップ剤の溶出性試験を実施したところ、牛乳の存在下で本剤の溶解性が約 2 倍高くなる可能性が示されたものの、本剤が分解する可能性は示唆されなかったこと（ $\square$ °C、 $\square$ 時間保存時に分解率 $\square$ %）、③外国人 Dravet 症候群患者を対象とした薬物動態試験（5.3.5.1-01: STIPOP）においては、ほとんどの症例で牛乳、乳製品、フルーツジュースとの併用が行われていたものの、薬物動態への影響は認められていないことから、本剤の主な適用対象となる患者が乳幼児であることを考慮し、本剤と牛乳又は乳製品、炭酸飲料及びフルーツジュースとの併用を避ける必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響について、異なる試験及び用量（空腹時投与は公表文献のみ）間での比較に基づく定量的な議論は困難であり、本来であれば食事の影響を検討するための臨床試験成績に基づき、食事を摂取せずに本剤を服用した時の有効性及び安全性への影響について考察すべきと考える。しかしながら、外国人 Dravet 症候群患者を対象とした薬物動態試験（5.3.5.1-01: STIPOP）においては様々な食事が摂取されており、临床上大きな問題が認められていないこと、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）においては詳細な食事内容は記録されていないものの、食事中又は食直後の投与により有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、本剤の用法を「食事中又は食直後」と規定することは可能であり、投与時期について添付文書及び患者向けの情報提供資料において適切な注意喚起を図ることが重要と考える。また機構は、本剤

と牛乳、乳製品、ジュース等との併用について、配合変化に関する検討では不純物の増加に関する検討が行われていない等、必ずしも十分な評価が行われたとは判断できないが、外国人 Dravet 症候群患者を対象とした薬物動態試験（5.3.5.1-01: STIPOP）において食事内容の影響は明確には示唆されていないこと、本剤の主な適用対象は乳幼児であることを考慮し、これらの飲食物を同時に摂取することを禁止する必要性は低いと考える。なお、本剤の有効性、安全性及び薬物動態に対する食事の影響については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、日本人 Dravet 症候群患者を対象とした試験成績（5.3.5.2-03: STP-1）、外国人 SMEI 患者を対象とした試験成績（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）及び外国人 Dravet 症候群患者を対象とした薬物動態試験成績（5.3.3.5-01: STIPOP）が提出された。また、参考資料として外国人健康成人を対象に実施された試験成績（参考 5.3.3.1-01: RCLA098、参考 5.3.3.1-02: STIUNI）、外国人てんかん患者を対象に実施された試験成績（参考 5.3.5.4-06: WOW）及び薬物相互作用に関する公表文献等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（5.3.2.2-01）の成績及び公表文献も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬（30 又は 60 µg/mL）を添加し、*in vitro*（平衡透析法）での血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク非結合率は 0.80～1.04 %であった。また、外国人健康成人に本薬 300～1200 mg を単回又は反復経口投与したとき、平衡透析法における血漿タンパク非結合率は、1.01 %であった（参考 5.4-06）。

4 % ヒト血清由来アルブミン溶液に本薬（50 µg/mL）を添加して限外ろ過したとき、本薬のヒト血清由来アルブミンに対する結合率は約 99 %と推定された（5.3.2.1-01）。

ヒト血清に本薬（50 µg/mL）を添加し、比重液を用いた超遠心法により VLDL、LDL、HDL 及びアルブミン画分に分離したとき、各画分への本薬の結合率はそれぞれ 1.5 ± 0.3 %、 2.7 ± 0.8 %、 3.2 ± 0.7 % 及び 92.6 ± 1.0 %であった（5.3.2.1-02）。

6 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5）発現系ミクロソームを用いて、本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、本薬の代謝には主に CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 が関与することが示唆された。また、3 種のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4）の選択的阻害薬を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討したとき、いずれについても本薬の代謝に及ぼす影響は小さく、本薬の代謝には複数の CYP 分子種が関与しているものと考えられている（5.3.2.2-01）。

7 種類の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬（ラセミ体及び各鏡像異性体）による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬は CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して濃度依存的に阻害活性を示し、 K_i 値はそれぞれ 143、7.3～80、9.8～53 及び 80 µM であった。また、本薬は CYP1A2 に対しても阻害作用を示したが、 K_i 値は算出されていない（参考 5.4-14）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* における CBZ の代謝に対する本薬の影響について検討したと

き、CBZ の代謝は本薬により 39～50 %阻害された（参考 5.4-05）。

ヒト肝ミクロソーム並びに 2 種のヒト CYP 分子種（CYP3A4 及び CYP2C8）発現系ミクロソームを用いて、*in vitro* における CBZ の代謝に対する本薬の影響を検討したとき、見かけの K_i 値はそれぞれ 3.7、2.5 及び 35 μM であり、 IC_{50} はそれぞれ 14.0、5.11 及び 37.1 μM であった。また、ヒト肝ミクロソームを用いてサキナビル代謝に対する本薬の影響を検討したとき、見かけの K_i 値及び IC_{50} は、それぞれ 86 及び 163 μM であった（参考 5.4-03）。

外国人健康成人に本剤（100 mg カプセル）600 mg を単回経口投与又は 1 日 1200 mg を反復経口投与（各 1 例）したとき、 β -グルクロニダーゼ処理した尿中には、未変化体を含む 13 種類の代謝物が同定され、主に未変化体、代謝物 II（メチレンジオキシ環が開環したもの）及び IV（*p*-ヒドロキシ体）が認められた。また、外国人健康成人 3 例に本剤 1200 mg（300 mg カプセル）を単回経口投与したとき、投与後 8 日目までの糞中に認められたのはほとんどが未変化体（非抱合体）であった（参考 5.4-11）。

（2）健康成人における検討

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本剤（500 mg カプセル）500、1000 及び 2000 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。ノンコンパートメントモデルでの解析において、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量比以上に上昇したことから、本剤の薬物動態は非線形性を示すと考えられている（参考 5.3.3.1-02）。

表 17 外国人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
ノンコンパートメントモデルでの解析				
500	2.63 ± 1.18	3.00 (1.00-3.00)	NC	NC
1000	6.63 ± 1.83	2.00 (1.00-4.00)	7.82 ± 1.86	33.8 ± 10.9
2000	13.8 ± 4.83	3.00 (1.50-4.00)	11.0 ± 4.18	86.6 ± 25.3
0 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルでの解析				
500	3.1 ± 0.9	2.9 (1.3-3.7)	4.4 ± 2.1	9.9 ± 3.4
1000	7.1 ± 1.9	2.5 (0.88-5.3)	10.1 ± 3.3	31.1 ± 10.9
2000	13.2 ± 3.6	3.4 (1.6-5.3)	13.7 ± 6.2	87.7 ± 27.7

NC: 算出できず

a) 中央値（最小値-最大値）

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（散剤 100 mg を充填したカプセル）300、600 及び 1200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.25～1.58 時間後に C_{max} （それぞれ 0.83 ± 0.39 、 1.60 ± 0.57 及び $3.43 \pm 0.77 \mu\text{g/mL}$ ）に達し、消失は多相性を示した。また、外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤を 1 日目に 300 mg、2～7 日目に 1200 mg/日（1 日 4 回に分割投与）及び 8 日目に 500 mg/日（200 及び 300 mg に分割投与）を反復経口投与したとき、8 日目における 300 mg 投与後の $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ は 1 日目と比較して 7.8 倍高値を示した（参考 5.4-06）。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（200 mg カプセル）を 1～3 日目に 600 mg/日、3～7 日目に 1200 mg/日、7～14 日目に 1800 mg/日を 1 日 3 回に分割して 14 日間反復経口投与²⁷⁾したとき、定常状態における血漿中未変化体濃度²⁸⁾は、それぞれ 0.70 ± 0.34 、 2.86 ± 1.44 及び $5.11 \pm 2.19 \mu\text{g/mL}$ であり、投与量の増加の割合を上回って非線形に上昇した（参考 5.4-08）。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（ラセミ体、300 mg カプセル）1200、2400 mg 又は鏡像異性

²⁷⁾ それぞれの投与量の最終投与日は、朝のみ当該用量を投与し、同日の 2 回目以降の投与は次段階の用量を投与した。

²⁸⁾ それぞれの投与量の最終投与日において、投与 8 時間後まで 1 時間ごとに測定した血漿中未変化体濃度の平均値。

体（*R* 体及び *S* 体、300 mg カプセル）1200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体（*R* 体及び *S* 体）の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、*R* 体投与時の血漿中には *S* 体は微量に検出されたのみで大部分が *R* 体であったが、*S* 体投与時には総曝露量の約 20 % が *R* 体として検出された。また、ラセミ体投与時の各鏡像異性体の見かけのクリアランス（CL）は各鏡像異性体投与時と比較して 2 ～3 倍高かった。なお、ラセミ体投与時の投与 24 時間後までの尿中排泄率（エナンチオマーとしての投与量に対する割合）は、*R* 体及び *S* 体でそれぞれ約 2.4～2.7 及び 23.0～27.8 % であった（参考 5.3.3.1-01）。

表 18 外国人健康成人にラセミ体又は鏡像異性体を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (μg/mL)		$t_{\max}$ (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	
	<i>R</i> 体	<i>S</i> 体	<i>R</i> 体	<i>S</i> 体	<i>R</i> 体	<i>S</i> 体	<i>R</i> 体	<i>S</i> 体
<i>R</i> 体 1200 mg	8.6 ± 4.3	0.6 ± 1.1	2.8 ± 1.0	1.6 ± 1.1	9.4 ± 2.7	2.6 ± 8.0	52.1 ± 20.4	0.3 ± 0.2
<i>S</i> 体 1200 mg	0.8 ± 0.3	5.7 ± 3.6	1.9 ± 1.0	2.1 ± 0.8	28.6 ± 10.5	6.2 ± 2.4	6.0 ± 1.5	20.3 ± 8.0
ラセミ体 1200 mg	2.3 ± 1.1	1.1 ± 0.6	2.4 ± 1.4	1.5 ± 1.3	17.9 ± 19.5	9.8 ± 4.3	13.8 ± 5.2	3.9 ± 2.4
ラセミ体 2400 mg	4.8 ± 1.7	1.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	1.9 ± 1.1	10.2 ± 5.7	9.7 ± 10.6	33.6 ± 8.4	8.4 ± 3.5

外国人健康成人 12 例を対象に、1 及び 15 日目にデキストロメトルフアン 40 mg、2 及び 16 日目に ^{13}C -カフェイン 4 mg/kg を経口投与、3～16 日目まで本薬を反復経口投与（1000 mg/日より開始し 3000 mg/日まで漸増投与）し、1 及び 15 日目における尿中デキストロメトルフアンの *O*-脱メチル化活性及び *N*-脱メチル化活性を指標として CYP2D6 及び CYP3A4 活性を検討した結果、本剤は CYP2D6 活性を阻害せず、CYP3A4 活性を阻害することが示唆された。また、2 及び 16 日目におけるカフェイン呼気検査の結果、本剤は CYP1A2 を阻害することが示唆された。なお、2 及び 16 日目の尿中 6β-ヒドロコルチゾール/コルチゾール濃度比を指標として本剤の CYP3A4 阻害作用について検討したところ、有意な差は認められなかったが、コルチゾールを指標とした試験系は CYP3A4 阻害に対する検出感度が低い（Watkins PB, *Pharmacogenetics*, 4: 171-184, 1994）ためと考えられている（参考 5.4-14）。

(3) 患者における検討

<外国人における成績>

2 剤以上の抗てんかん薬を併用している部分発作を有するてんかん患者 6 例を対象に、1 日目に併用抗てんかん薬の血漿中濃度を測定した後、本剤（200 又は 300 mg カプセル）を 2～5 日目に 600 mg/日、5～9 日目に 1200 mg/日、9 及び 10 日目に 1500 mg/日、10 及び 11 日目に 1800 mg/日、11 及び 12 日目に 2100 mg/日、12～30 日目に 2400 mg/日を 1 日 3 回に分割して反復経口投与²⁷⁾したとき、600、1200 及び 2400 mg/日投与時の定常状態における本剤の血漿中未変化体濃度²⁸⁾は、それぞれ 0.32 ± 0.21 、 1.13 ± 0.54 及び 5.62 ± 3.03 μg/mL であり、投与量の増加を上回って非線形に上昇した。また併用抗てんかん薬（PHT、CBZ 及び PB）の CL は、多くの症例において、本剤併用によりベースラインと比較して低下した（参考 5.4-07）。

(4) 母集団薬物動態（PPK）解析

外国人 Dravet 症候群患者を対象に、CLB 及び VPA と併用にて、本剤（250 又は 500 mg ドライシロップ剤又はカプセル剤）約 50 mg/kg/日を 2～3 回に分割して食事とともに投与²⁹⁾し、定常状態における血漿中未変化体濃度データ（35 例、139 時点）を用いて PPK 解析が実施された。その結果、CL/F = 3.87

²⁹⁾ 組み入れ時に本剤により治療中の患者では、少なくとも 2 週間本剤の 1 日用量（約 50 mg/kg/日、2～3 回に分割して食事中又は食後投与）が変更されていないこととされ、組み入れ時に本剤による治療を受けたことがない患者では、3 日間かけて本剤を 50 mg/kg/日まで漸増することとされた。

$\times (\text{体重}/25)^{0.433}$ 、 $V/F = 79.9 \times (\text{体重}/25)$ というモデルが構築され、本薬の CL/F 及び V/F に影響を与える因子として体重が推定された (5.3.3.5-01)。

(5) 薬物相互作用

<日本人における成績>

日本人 Dravet 症候群患者を対象に、ベースライン期 (4 週間) から CLB 及び VPA をそれぞれ原則として 0.5 及び 30 mg/kg/日³⁰⁾、必要な場合には臭化剤 (臭化カリウム又は臭化ナトリウム、Br) 最大 3.0 g/日を経口投与し、その後用量調節期 (本剤 (250 mg ドライシロップ) 20 mg/kg/日から開始し、4 週間かけて 50 mg/kg/日まで漸増) を経て、投与維持期 (4 週間) に本剤 50 mg/kg/日を 1 日 2~3 回に分割して食事とともに併用経口投与したとき、各薬剤及びその代謝物の血漿中トラフ濃度は表 19 のとおりであり、本剤併用により血漿中 CLB 及び NCLB 濃度が上昇し、OH-NCLB 濃度は低下した (5.3.5.2-03)。

表 19 日本人 Dravet 症候群患者における本剤、VPA 及び CLB のトラフ濃度 (µg/mL)

	本剤	VPA	CLB	NCLB	OH-NCLB	Br
評価例数	24	24	20	20	20	13
ベースライン期 ^{a)}		66.4 ± 30.2 (26.9 ± 9.4)	0.11 ± 0.07 (0.36 ± 0.17)	1.09 ± 1.94	0.058 ± 0.040	708.5 ± 208.6 (37.9 ± 15.0)
投与維持期 ^{b)}	9.4 ± 4.6 (47.7 ± 3.3)	69.9 ± 28.3 ^{c)} (24.4 ± 8.7)	0.19 ± 0.16 (0.32 ± 0.17)	2.67 ± 1.99	0.009 ± 0.005	805.0 ± 266.2 (37.8 ± 13.1)

() 内は血漿中濃度測定時の各薬剤の投与量 (mg/kg/日)

a) 本剤投与開始日における投与前の血漿中濃度

b) 投与維持期最終日における投与前の血漿中濃度

c) 23 例

<外国人における成績>

1) CLB 及び VPA

外国人 SMEI 患者を対象に、ベースライン期 (1ヶ月間) から CLB 及び VPA それぞれ原則として 0.5 及び 30 mg/kg/日³¹⁾ を投与し、その後の比較期 (2ヶ月間) に本剤 (250 又は 500 mg カプセル) 50 mg/kg/日を 1 日 2~3 回に分割して食事とともに併用投与したとき、各薬剤及びその代謝物の血漿中トラフ濃度は表 20 のとおりであり、本剤併用により血漿中 CLB 及び NCLB 濃度が上昇し、OH-NCLB 濃度は低下した (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02)。

³⁰⁾ 投与維持期において、CLB 又は VPA に起因すると考えられる有害事象が発現した場合には、CLB 又は VPA を減量することとした。

³¹⁾ STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) における VPA の投与量は、試験開始当初は組み入れ前で 20 mg/kg/日、ベースライン期開始時で 15 mg/kg/日 (最大 1000 mg/日) と設定されていた。また、STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) 及び STICLO-Italy 試験 (5.3.5.1-02) の比較期において、CLB 又は VPA に起因すると考えられる有害事象が発現した場合には、CLB 又は VPA を減量することとした。

表 20 外国人 SMEI 患者における本剤、VPA 及び CLB のトラフ濃度 (µg/mL)

	本剤	VPA	CLB	NCLB	OH-NCLB
5.3.5.1-01					
評価例数	20	20	20	20	18
ベースライン期 ^{a)}		69.7 ± 22.2 (20.8 ± 8.8)	0.18 ± 0.04 (0.50 ± 0.16)	1.58 ± 1.75	0.127 ± 0.042 (0.51 ± 0.17) ^{c)}
比較期 ^{b)}	10.0 ± 3.6 (48.5 ± 3.3)	73.0 ± 27.2 (18.2 ± 7.9)	0.31 ± 0.15 (0.37 ± 0.11)	4.32 ± 1.18	0.022 ± 0.008 (0.36 ± 0.12) ^{c)}
5.3.5.1-02					
評価例数	11	10	10	10	
ベースライン期 ^{a)}		78.9 ± 27.1 (28.2 ± 6.1)	0.20 ± 0.09 (0.54 ± 0.13)	0.78 ± 0.36	
比較期 ^{b)}	10.5 ± 2.7 (47.9 ± 7.3)	94.8 ± 30.6 (27.7 ± 8.0)	0.32 ± 0.14 (0.40 ± 0.18)	4.17 ± 1.80	

() 内は血漿中濃度測定時の各薬剤の投与量 (mg/kg/日)

a) ベースライン期終了 1 週間前における投与前の血漿中濃度

b) 比較期終了 1 週間前における投与前の血漿中濃度

c) OH-NCLB が評価された症例での投与量

2) CBZ

外国人成人てんかん患者 7 例を対象に、少なくとも 2 週間 CBZ 800～1400 mg/日を単独投与した後、本剤 (1000～1500 mg/日から開始し、10 日間かけて 1500～3000 mg/日に増量) を 2 週間併用投与したとき³²⁾、CBZ の CL 及び血漿中 CBZ エポキシド (CBZE) /CBZ モル濃度比は、本剤併用時 (併用 2 週間後) で CBZ 単独投与時 (併用開始 1 日前) と比較してそれぞれ 50 及び 45 %低下したが、CBZE に代謝された CBZ の割合は本剤による影響を受けなかった。また、外国人健康成人 6 例を対象に、1 日目に CBZE 100 mg を制酸剤とともに空腹時に単回経口投与し、4 日目から本剤 1200 mg/日 (1 日 2 回に分割) の反復経口投与を開始し、8 日目に CBZE 100 mg を制酸剤とともに併用経口投与したとき、CBZE の $t_{1/2}$ 及び CL に本剤の影響は認められなかった (参考 5.4-05)。

CBZ を単独又は他の抗てんかん薬 (CZP、CLB、DZP、ESM 又は VPA) と併用により、少なくとも 1 ヶ月間以上治療されている外国人小児てんかん患者 16 例を対象に、本剤 60 mg/kg/日を 1 日 2 又は 3 回に分割して 1 ヶ月間反復投与した後、同用量を維持又は本剤 90 mg/kg/日まで増量し、さらに 2 ヶ月間反復投与したとき³³⁾、本剤投与開始前及び本剤併用時 (併用 1 並びに 3 ヶ月後) の血漿中 CBZ 濃度はそれぞれ 7.1 ± 1.6 及び 11.0 ± 4.3 並びに 12.8 ± 5.6 µg/mL、CBZE/CBZ モル濃度比はそれぞれ 0.21 ± 0.07 及び 0.092 ± 0.034 並びに 0.081 ± 0.037 であり、本剤併用により CBZ の代謝が阻害された (参考 5.4-13)。

外国人てんかん患者 64 例を対象に、CBZ (5.7～39.2 mg/kg/日) を反復経口投与し、31 日目以降 76 日目まで本剤 2000～4000 mg/日を併用投与したとき、CBZ 単独投与最終日及び本剤併用最終日における血漿中 CBZ 並びに CBZE 薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであり、本剤併用により血漿中 CBZ 濃度は上昇し、血漿中 CBZE 濃度は低下した (参考 5.3.5.4-06)。

表 21 外国人てんかん患者に CBZ を単独又は本剤と併用投与したときの血漿中 CBZ の薬物動態パラメータ

	血漿中濃度 ^{a)}			AUC (µg·h/mL)	
	CBZ (µg/mL)	CBZE (µg/mL)	CBZE/CBZ 比	CBZ	CBZE
CBZ 単独 (60 例)	8.8 ± 2.2	1.5 ± 0.6	0.17 ± 0.05	107 ± 31	18 ± 8
本剤併用時 (53 例)	13.2 ± 3.7	1.1 ± 0.4	0.08 ± 0.02	158 ± 46	13 ± 4

a) 本剤投与後 0、3、6、9 及び 12 時間の血漿中濃度の平均値

CBZ 400 mg/日以上を投与している外国人部分てんかん患者 17 例を対象に、本剤 50～90 mg/kg/日を反復投与したとき、投与 19 週後の血漿中 CBZE/CBZ 濃度比は、ベースラインと比較して約 65 %低下した

³²⁾ 5 例において、本剤投与後、副作用を軽減するために CBZ が減量された。

³³⁾ CBZ の投与量は本剤投与開始 4 日目に 50 %減量し、その後も臨床症状に応じてさらに減量した。

(参考 5.4-03)。

3) CBZ、VPA 及び PHT

抗てんかん薬（VPA、PB、PHT 又は CBZ のうち 3 剤まで）を、1 ヶ月間以上同用量で併用している非定型欠伸発作を有する外国人小児てんかん患者 10 例を対象に、併用抗てんかん薬を 4 週間維持投与した後、本剤 1000～3000 mg/日³⁴⁾（目標投与量、1 日 2～3 回に分割）を漸増法にて併用投与を開始し、5 週間かけて症状等に応じて用量調節を行い³⁵⁾、その後 12 週間維持用量にて併用投与³⁶⁾したとき、本剤併用時（投与開始 2 ヶ月後）の CBZ の CL は、本剤投与開始前と比較して 77 %低下し、CBZE/CBZ モル濃度比は本剤投与開始前及び併用時でそれぞれ 0.26 ± 0.11 及び 0.13 ± 0.06 であった。また、PB 併用例 1 例及び PHT 併用例 2 例についても同様に、本剤併用により PB 及び PHT の CL は低下し、VPA 併用例では 6 例中 2 例で VPA の CL が 50 %以上低下し、4 例では影響は認められなかった（参考 5.4-04）。

4) PB、PHT 及び CBZ

抗てんかん薬（PB、PHT、CBZ、VPA 又は CLB）を投与中の外国人成人てんかん患者 11 例を対象に、投与中の抗てんかん薬を 4～16 週間維持投与した後、本剤の投与を開始し、4 週間かけて本剤を漸増するとともに併用抗てんかん薬の血漿中濃度が本剤投与前と同程度になるよう用量調節を行い、その後本剤及び他の抗てんかん薬の用量を固定して 8 週間投与したとき、PB、PHT 及び CBZ の投与量は、本剤投与により、それぞれ 26.3、45.0 及び 38.1 %減少した（参考 5.4-10）。

5) VPA

外国人健康成人 8 例を対象に、VPA 1000 mg/日を 1 日 2 回に分割して 11 日間反復経口投与し、4～11 日目まで本剤 1200 mg/日を 1 日 2 回に分割して併用投与したとき、血漿中 VPA 濃度は本剤併用によりわずかに上昇した。同様に、外国人健康成人 7 例を対象に、VPA 1000 mg/日を 1 日 2 回に分割して 11 日間反復経口投与し、4～11 日目まで本剤 300 又は 600 mg/日を併用投与したとき、血漿中 VPA 濃度は本剤併用によりわずかに上昇した（参考 5.4-09）。

6) CBZ 及び PB

CBZ（PB 及び VPA を併用している患者を含む）を投与中の外国人成人てんかん患者 7 例を対象に、CBZ 600～900 mg/日を 2 ヶ月間反復経口投与し、その後本剤 1500 mg/日を 4 ヶ月間併用投与³⁷⁾（3 日間かけて漸増）したとき、血漿中 CBZ 及び PB 濃度は本剤併用により上昇した（本剤投与前及び本剤併用時でそれぞれ CBZ: 6.0 ± 1.3 及び 7.5 ± 2.1 µg/mL、PB: 16.5 ± 4.5 及び 19.4 ± 3.8 µg/mL）（参考 5.4-12）。

7) サキナビル

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 1000 mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分割して 8 日間反復投与し、8 日目にサキナビル 400 mg を併用投与したとき、サキナビルの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12h} は本剤による影響を受けなかった（参考 5.4-03）。

<審査の概略>

³⁴⁾ 体重により投与量を調節し、12～14、15～19、20～29、30～39 及び 40 kg 以上でそれぞれ 1000、1500、2000、2500 及び 3000 mg/日を投与した。

³⁵⁾ 発作が消失した場合、3000 mg/日に到達した場合、本剤の血漿中濃度が 20 µg/mL を超えた場合又は有害事象が発現するまで増量した。

³⁶⁾ 併用抗てんかん薬は、本剤投与開始時にベースラインの 75 %まで減量し、本剤が目標投与量まで到達した後、ベースラインの 50 %まで減量した。

³⁷⁾ 本剤投与開始時に CBZ を 1/3 に減量することとされた。

(1) QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて

機構は、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を踏まえ、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において、本薬の hERG 電流に対する IC₅₀ は 0.09 mM (21 µg/mL) であり、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) の投与維持期における本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} (13.0 ± 4.9 µg/mL) 及び本薬の血漿タンパク結合率 (約 99 %) から算出した血漿中タンパク非結合型濃度と比較して約 160 倍高かったこと、サル 4 週間反復投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-05) では、900 mg/kg/日 で QT 間隔の延長が認められたものの、当該用量では全身状態の悪化が認められており、適切な心機能評価ができる状態ではなかった可能性が考えられること、当該試験において QT 間隔延長が認められなかった最大用量は 300 mg/kg/日 であり、日本人 Dravet 症候群患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) における C_{max} 及び AUC_{0-∞} と比較した際の安全域は、それぞれ 1.4~2.2 及び 1.2~2.6 倍であったことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) において、臨床上問題となる心電図異常は認められておらず、QTc 間隔と血中濃度に相関は認められなかったこと、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験のうち、STIUNI 試験 (参考 5.3.3.1-02) における心電図測定では、1 例の被験者で本剤 2000 mg 投与時に投与 2 時間後に QTc 間隔の延長が認められたが、1 回のみで軽度の延長であったことから、臨床的に意義のある異常ではないと考えること、STIVAL 試験 (5.3.1.2-01) で実施された心電図測定においては QTc 間隔に異常は認められていないことを説明した。また申請者は、Dravet 症候群又は SMEI 患者を対象とした国内外臨床試験において認められた QT 間隔延長に関連する有害事象³⁸⁾ は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) の長期投与期で 3.7 % (1/27 例、痙攣)、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) においてプラセボ群 3.2 % (1/31 例、痙攣)、本剤群 0 % (0/34 例)、海外短期投与試験 (参考 5.3.5.2-02: STEV) で 4.2 % (1/24 例、死亡)、海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-01: STILON) で 26.7 % (12/45 例、いずれも痙攣) であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後の安全性情報で報告されている QT 延長に関連する有害事象³⁸⁾ は、cohort ATU において突然死及び痙攣各 1.5 % (4/272 例)、てんかんにおける原因不明の突然死 0.4 % (1/272 例)、海外製造販売後データ (2007 年 1 月 4 日~2011 年 5 月 4 日、推定投与患者数: 4762 人年、欧州での製造販売後調査 (Dravet 症候群患者 138 例) を含む) において、痙攣 6 件、死亡 4 件、てんかんにおける原因不明の突然死 2 件であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、非臨床及び臨床試験成績並びに海外製造販売後安全性情報においては QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクは認められなかったことから、本剤の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用について、臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の心血管系リスクについて体系的な評価が行われていないことから、定期的に心電図検査を実施するよう注意喚起すること、本剤のリスクについて、講習会等を通して医師等の医療関係者に十分に情報提供するとともに、患者に対しても本剤のリスクを十分に説明してから投与するよう周知することを説明した。

機構は、サル 4 週間反復投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-05) から算出した安全域は十分に広いとは言えないこと、Dravet 症候群又は SMEI 患者を対象とした国内外臨床試験において厳密な心電図評価は行われておらず、これまでに認められている有害事象の発現状況からは QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈リス

³⁸⁾ MedDRA SMQ で「トルサード ド ポアント/QT 延長」及び PT で痙攣、てんかんにおける原因不明の突然死、死亡に該当する事象。

クを必ずしも否定できないと考えること、現時点までの海外製造販売後における推定投与患者数を考慮すると、十分な情報が蓄積されているとは言い難いことを踏まえ、現在得られている非臨床及び臨床試験成績並びに海外製造販売後データのみから、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクを適切に評価し結論づけることは困難であり、本来であれば QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスク評価が適切に実施されるべきであったと考える。しかしながら、本剤の対象疾患である Dravet 症候群が難治性の重篤な希少疾病であり、本剤の医療上の必要性は高いと考えられること等を考慮すると、十分な安全対策を講じることを前提として、新たな検討を行うことなく現時点で本剤を医療現場に提供することは可能と考えており、QT 間隔延長のある患者を慎重投与に設定するとともに、定期的に心電図検査を実施するなど慎重に患者の状態を観察することが重要と考える。なお、本剤の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについては、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(2) 薬物動態の民族差及び遺伝多型について

機構は、本申請にあたっては海外臨床試験が重要な位置付けとなっていることを踏まえ、日本人及び外国人における薬物動態の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) における本剤、CLB 及びその代謝物並びに VPA の血漿中トラフ濃度を国内外で比較した結果³⁹⁾、CLB 及びその代謝物並びに VPA のトラフ濃度については日本人において低い傾向を示したが (「<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用」の項、表 19 及び表 20 参照)、いずれも CLB 及び VPA の投与量が低かったことが原因と考えられ、投与量で補正した場合にはその分布に国内外で大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) と海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) では被験者の体重の分布が異なることから、外国人 Dravet 症候群を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.5-01: STIPOP) の PPK 解析から本剤の薬物動態に体重が影響する可能性が示唆されたことも踏まえ、体重を加味して日本人と外国人の血漿中トラフ濃度を比較したが、大きな民族差は認められなかったことを説明した。

機構は、CYP2C19 の遺伝多型に民族差が認められる (Xie HG et al, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41: 815-850, 2001) ことを踏まえ、CYP2C19 の遺伝多型が本剤及び併用抗てんかん薬の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CYP2C19 の遺伝多型の影響について、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) の投与維持期における CYP2C19 の遺伝子型別の各薬剤の血漿中トラフ濃度を比較検討したところ (表 22)、ベースライン期の NCLB は CYP2C19 の遺伝子型により大きく異なっていたが、投与維持期においては、本剤の強い CYP2C19 阻害作用により、EM における CYP2C19 活性が PM と同程度に変化し、遺伝多型の影響が小さくなったものと考えられることを説明した。また申請者は、海外臨床試験 (5.3.3.5-01: STIPOP、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) では遺伝多型に関する情報を収集していない又は CYP2C19 PM が組み入れられなかったことを説明した。

³⁹⁾ ベースライン期の VPA の投与量に関する規定が異なる STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) 参加症例のデータは除外して比較した。

表 22 日本人 Dravet 症候群患者における CYP2C19 EM/PM 別の各薬剤の血漿中トラフ濃度 (µg/mL)

CYP2C19	本剤		VPA		Br	
	EM	PM	EM	PM	EM	PM
評価例数	20	4	20	4	9	4
ベースライン期 ^{a)}			68.2 ± 29.6 (27.9 ± 9.5)	57.3 ± 36.2 (22.0 ± 7.8)	700.3 ± 254.2 (36.0 ± 13.9)	726.8 ± 33.4 (42.1 ± 18.6)
投与維持期 ^{b)}	8.74 ± 3.7 (47.3 ± 3.3)	12.7 ± 7.5 (49.5 ± 3.5)	73.2 ± 28.0 ^{c)} (25.2 ± 8.3)	54.7 ± 28.2 (20.4 ± 10.7)	735.0 ± 286.0 (35.3 ± 12.3)	962.5 ± 132.9 (43.5 ± 14.9)
CYP2C19	CLB		NCLB		OH-NCLB	
	EM	PM	EM	PM	EM	PM
評価例数	17	3	17	3	17	3
ベースライン期 ^{a)}	0.11 ± 0.07 (0.37 ± 0.16)	0.12 ± 0.10 (0.31 ± 0.23)	0.46 ± 0.35	4.64 ± 3.53	0.065 ± 0.039	0.017 ± 0.013
投与維持期 ^{b)}	0.17 ± 0.13 (0.32 ± 0.16)	0.27 ± 0.32 (0.32 ± 0.23)	2.57 ± 1.90	3.21 ± 2.86	0.009 ± 0.005	0.004 ± 0.004

() 内は血漿中濃度測定時の各薬剤の投与量 (mg/kg/日)

a) 本剤投与開始日における投与前の血漿中濃度

b) 投与維持期最終日における投与前の血漿中濃度

c) 19 例

さらに申請者は、CYP2C19 の EM 及び PM における有効性は大きく異ならなかったこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の有効性について、3）有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）、安全性についても PM で認められた主な有害事象は傾眠、運動失調及び食欲減退等であり、EM における有害事象発現状況と比較して発現割合及び重症度が大きく異ならなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CYP2C19 の遺伝子型が本剤及び併用薬の薬物動態に影響を及ぼす傾向は認められるが、投与維持期においては、CYP2C19 の遺伝子型による影響よりも本剤の強力な CYP2C19 阻害作用が顕著に示されると考えられ、CYP2C19 遺伝多型の民族差は無視できる程度のものであると考えられること、現時点で得られているデータからは、日本人と外国人の薬物動態の違いは個人間のバラツキの範囲内であり、有効性及び安全性に影響を及ぼす程の民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）で使用されたドライシロップ剤と海外臨床試験（5.3.3.5-01: STIPOP、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）で使用されたカプセル剤の生物学的同等性は示されていないこと、併用抗てんかん薬の投与量が国内外で大きく異なっていることから、本剤及び併用抗てんかん薬の薬物動態に関する日本人と外国人の類似性について、明確に結論付けることは困難と考えるものの、現時点で得られているデータに基づけば、著しい民族差は示唆されていないものと判断して差し支えないと考える。また機構は、CYP 阻害作用による併用薬及びその代謝物の曝露量増加が本剤の作用機序の一つとされているものの（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の作用機序について」の項参照）、本剤の GABA 作動作用が薬効発現に関与する可能性及び国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）成績を考慮すると、CYP2C19 の遺伝子型により本剤の使用を制限する必要性はないと考える。しかしながら、CYP2C19 PM について検討された症例数は少なく、得られている情報は限定的であることから、CYP2C19 PM における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

（3）薬物相互作用について

機構は、本剤と併用投与される CLB 及び VPA との薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と CLB の薬物相互作用について、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy）での本剤群における血漿中 CLB 及び NCLB のトラフ濃度

はベースラインと比較してそれぞれ 1.47～1.72 及び 2.44～5.34 倍上昇したこと、血漿中 OH-NCLB のトラフ濃度は約 1/7～1/5 に低下したことを説明した上で、その機序として、CLB の脱メチル化（NCLB への代謝）及びそれに続く 4 位水酸化（OH-NCLB への代謝）に関与する CYP3A4 及び CYP2C19 に対して本薬が阻害作用を有すること（Giraud C et al, *Drug Metab Dispos*, 34: 608-611, 2006）によるものと考えられることを説明した。

また申請者は、本剤と VPA との薬物相互作用について、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy）での本剤群における血漿中 VPA のトラフ濃度はベースラインと比較して 1.04～1.20 倍に上昇したのみであり、個々の患者別の変動についても一定の傾向は認められなかったことを説明した上で、VPA の代謝においては UGT2B7 等によるグルクロン酸抱合の寄与率が 40 %を占めること、また CYP による代謝の寄与は 10 %程度と低く、残りは β 酸化により代謝されることが報告されていることから（Jin C et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 264: 475-479, 1993、Riva R et al, *Clin Pharmacokinet*, 31: 470- 493, 1996）、本剤の CYP 阻害作用により VPA の血中濃度は臨床上的影響が認められるほど変動しないと考えることを説明した。

機構は、CLB 及び VPA 以外の抗てんかん薬と本剤を併用した場合の薬物相互作用について説明するように申請者に求めた。

申請者は、本邦では Dravet 症候群の治療に Br が汎用されているが、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）からは、バラツキが大きく明確に結論付けることは困難であるものの、本剤投与による血漿中 Br 濃度の変動に一定の傾向は認められず、本剤と薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、本剤と他の抗てんかん薬との薬物相互作用を検討した公表文献において、本剤との併用により CBZ、PB 及び PHT のクリアランスが低下することが報告されており、これらの薬剤は広範な CYP 誘導作用を有するとともに、VPA のグルクロン酸抱合を増加させることから（Levy RH editor, *Metabolic Drug Interaction*, Lipponcott Williams & Wilkins, 217-232, 2000）、本剤、CLB 及びその代謝物並びに VPA の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、Dravet 症候群においては様々な発作型を示すことから、これらの薬剤が本剤と併用される可能性は否定できないが、国内臨床研究でこれらの薬剤を併用した症例においても、用量調節を適切に行うことにより本剤との併用は継続できたこと（Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009）を踏まえ、症状を注意深く観察しながら慎重に併用するよう注意喚起を行うことで、临床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、その他の抗てんかん薬との薬物相互作用について、本剤が CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を有することを踏まえ、本邦で承認されている抗てんかん薬のうち、ゾニサミド、プリミドン、ニトラゼパム、DZP、クロラゼパ酸及び TPM についても注意喚起を行うことを説明した。

機構は、抗てんかん薬以外の薬剤と本剤の薬物相互作用について説明するように申請者に求めた。

申請者は、本剤が阻害すると考えられる CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）により代謝を受ける薬剤については、本剤の併用により血中濃度が上昇すると想定されるため、添付文書上で注意喚起を行うことを説明した。また申請者は、本剤の代謝酵素を阻害する薬剤について、本剤の代謝には複数の代謝酵素が関与していること、本剤自身が広範な CYP 分子種の阻害作用を示し、自己代謝酵素の阻害を引き起こすことが想定されることから、更なる阻害剤の併用による本剤への影響は小さいと考えられることを説明した。

機構は、本剤の併用による CLB 及び NCLB の血漿中濃度の上昇が示されていること、国内外臨床試験においては本剤の併用により血中 VPA 濃度が著しく上昇した患者が認められていること、VPA の減

量を必要とした患者も存在していること等を踏まえ、本剤による CLB 及び VPA の薬物動態への影響について、添付文書上で適切な注意喚起を行うことが必要と考える。また機構は、本剤は広範な代謝酵素阻害作用を有することから、本剤との薬物相互作用について添付文書上で注意喚起を行うとともに、不必要な併用を可能な限り避けるよう情報提供を行うことも重要と考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）本剤の Dravet 症候群治療における臨床的位置付けについて」の項参照）。なお、本剤投与時の薬物相互作用については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

（4）肝又は腎機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害又は腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、欧州の添付文書ではこれらの患者に対する本剤投与は推奨されない旨の注意喚起がなされているが、本邦における添付文書上での注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）及び主要な海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）において、肝又は腎機能障害を有する患者は除外⁴⁰⁾していたため、当該患者集団における成績は得られていないこと、また海外製造販売後の情報においても投与経験がないことを説明した。その上で申請者は、本剤は肝代謝により消失する薬剤であり、肝機能障害を有する患者では本薬の血中濃度が上昇することが予想されること、また本剤は肝臓で代謝された後、代謝物が腎臓から排泄されると考えられることから（Moreland TA et al., *Drug Metab Dispos*, 14: 654-662, 1986）、肝又は腎機能障害を有する患者では本剤のクリアランスが低下する可能性があり、特別な注意が必要と考えられるが、本剤の投与対象は既存の薬物治療によっても発作のコントロールが困難な患者であることを考慮すると、肝又は腎機能障害を有する患者であっても、本剤により発作コントロールが可能となれば有益と考えるため、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度を定期的にモニターするとともに、患者の状態を注意深く観察するよう注意喚起を行うことで、肝又は腎機能障害を有する患者を「禁忌」とはせず、「慎重投与」とすることは可能と考えるとして説明した。

機構は、本剤の対象疾患の重篤性、VPA 及び CLB の効果が不十分な患者に対する選択薬として本剤が位置づけられていることも勘案した上で、肝又は腎機能障害患者への投与の可否を議論すべきと考える。その上で機構は、肝又は腎機能障害患者を対象とした臨床試験成績は得られておらず、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報においてもこれらの患者に対する投与経験はないが、これらの患者に投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、血中濃度を定期的にモニターする等の十分な安全対策を講じることを前提として、肝又は腎機能障害患者を「慎重投与」と設定することは可能と考える。なお、製造販売後調査においては、肝又は腎機能障害患者における薬物動態、有効性及び安全性を重点的に検討することが必要と考える。

（5）血中濃度モニタリング（TDM）の必要性について

機構は、本剤の薬物動態特性を踏まえ、TDM の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬物動態は非線形性を示し、体内動態に個人差があること等を踏まえると、一般的に TDM が必要とされる薬剤の条件に該当すると考えられるが、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON、参考 5.3.5.2-02: STEV）では有効性及び安全性と本剤の未変化体血中濃度の間に明確な相関は認められていないことから、必ずし

⁴⁰⁾ 肝機能の指標を AST 及び ALT、腎機能の指標を血清クレアチニンとし、基準値の 3 倍を超える患者は除外した。

も TDM の実施が必要とは考えていないことを説明した。しかしながら申請者は、有害事象発現時には必要に応じて血中濃度が測定されることが考えられること、本邦では本剤のクリアランスが低下している可能性がある肝又は腎機能障害を有する患者に対しても本剤の使用を許容したいと考えており、当該患者集団では必要に応じて本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度を測定しながら慎重に投与する必要があることから、製造販売後に継続的な血中濃度の測定が実施可能な環境を整備する予定であることを説明した。

機構は、本剤の適用に際し種々の薬物相互作用が想定されること等も踏まえると、肝又は腎機能障害患者に対する投与時に限らず、必要に応じて本剤の安全性及び有効性について十分な検討が可能となるよう、製造販売後には、医療現場からの要請に応じた血中濃度の測定が可能な環境を提供する必要があると考える。なお、本剤の血中濃度と有効性及び安全性の関係については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、Dravet 症候群患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）及び外国人 SMEI 患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.2-01: STIVAL）、外国人 Dravet 症候群を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.5-01: STIPOP）の成績が提出された。また、参考資料として海外で実施された臨床試験成績が提出された。

(1) 国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1<2010 年 4 月～継続中（20 年 月 日長期投与期終了時）>）

CLB 及び VPA を併用している日本人 Dravet 症候群患者（目標症例数：初めて本剤が投与される 1 歳以上 18 歳以下の患者（解析対象 1）：20 例、初めて本剤が投与される 19 歳以上 30 歳以下の患者（解析対象 2）又は国内臨床研究（井上有史ら、平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業（臨床試験推進研究））から継続して本剤が投与されている患者（解析対象 3）：5 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、解析対象 1 及び 2 の患者では、短期投与期として、ベースライン期（4 週間）に CLB（原則として 0.5 mg/kg/日）、VPA（原則として 30 mg/kg/日）及び Br（必要に応じて 3.0 g/日まで）を 1 日 1～3 回に分割して食後に投与した後、ベースライン期終了時の用量にて CLB 及び VPA を併用し、本剤（250 mg ドライシロップ）20 mg/kg/日から開始し、4 週間の用量調節期（原則として 10 mg/kg/日ずつ、50 mg/kg/日まで漸増）を経て、投与維持期（12 週間）に本剤 50 mg/kg/日を投与すると設定された。さらに長期投与期（40 週間）として CLB、VPA 及び必要に応じて Br の併用下、患者の状態に応じて本剤を適宜増減（2500 mg/日を上限）すると設定された。また、解析対象 3 の患者では、長期投与期（52 週間）として、臨床研究における投与量を開始用量とし、CLB、VPA 及び他の抗てんかん薬の併用下、患者の状態に応じて本剤を適宜増減（2500 mg/日を上限）すると設定された。さらに、長期投与期終了後は、いずれの解析対象についても、継続投与期が設定され、患者の状態に応じて併用抗てんかん薬及び本剤を適宜増減（2500 mg/日を上限）すると設定された。なお、いずれも 1 日 2～3 回に分割して食事

中又は食直後に投与し、有害事象が発現した場合には、CLB 又は VPA を減量⁴¹⁾することと設定された。

短期投与期では、総投与症例 24 例（解析対象 1: 20 例、解析対象 2: 4 例）全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。長期投与期では、総投与症例 27 例（解析対象 1: 18 例、解析対象 2: 3 例、解析対象 3: 6 例）全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

長期投与期の安全性解析対象における本剤の 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は表 23 のとおりであった。

表 23 長期投与期における本剤の 1 日平均投与量 (FAS)

	解析対象 1	解析対象 2	解析対象 3
評価例数	18	3	6
20 mg/kg < ~ ≤ 30 mg/kg	0	0	16.7 (1)
30 mg/kg < ~ ≤ 40 mg/kg	11.1 (2)	33.3 (1)	16.7 (1)
40 mg/kg < ~ ≤ 50 mg/kg	72.2 (13)	33.3 (1)	33.3 (2)
50 mg/kg < ~ ≤ 60 mg/kg	5.6 (1)	33.3 (1)	0
60 mg/kg <	11.1 (2)	0	33.3 (2)

比率（症例数）

主要評価項目である解析対象 1 の FAS での投与維持期 9～12 週における Responder⁴²⁾ の割合とその 95 %信頼区間は、65.0 % (13/20 例) [40.8, 84.6] であり、95 %信頼区間の下限値 (40.8 %) が海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy を併合) のプラセボ群の Responder⁴²⁾ の割合 (6.5 %) を上回ることが確認された。なお、解析対象 2 の FAS における Responder⁴²⁾ の割合とその 95 %信頼区間は、75.0 % (3/4 例) [19.4, 99.4] であった。

また、長期投与期における間代発作又は強直間代発作の発現回数 (30 日換算値) の推移は表 24 のとおりであった。

表 24 長期投与期における間代発作又は強直間代発作の発現回数 (30 日換算値) (FAS)

	解析対象 1		解析対象 2		解析対象 3	
	例数	発作回数	例数	発作回数	例数	発作回数
ベースライン期	18	10.55 (4.6, 157.9)	3	12.00 (7.2, 18.4)	-	-
長期投与期開始時 ^{a)}	18	4.20 (0.0, 54.8)	3	3.10 (0.0, 3.2)	6	2.10 (0.0, 20.7)
4 週	17	6.40 (0.0, 37.7)	3	3.30 (2.2, 4.2)	5	6.40 (0.0, 12.8)
12 週	17	4.80 (0.0, 82.8)	3	1.40 (1.1, 14.0)	5	5.30 (0.0, 34.2)
24 週	16	4.50 (0.0, 82.7)	3	5.30 (5.3, 5.3)	5	7.00 (0.0, 15.4)
40 週 ^{b)}	16	3.70 (0.0, 121.0)	3	6.00 (6.0, 7.5)	5	3.20 (0.0, 15.0)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 解析対象 1 及び 2 については、長期投与期開始前 4 週間の発作回数

b) 解析対象 3 については 52 週時

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、短期投与期では解析対象 1 及び 2 とともに 100 % (それぞれ 20/20 例及び 4/4 例)、長期投与期では解析対象 1 で 100 % (18/18 例)、解析対象 2 で 100 % (3/3 例)、解析対象 3 で 83.3 % (5/6 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、短期投与期では解析対象 1 で 4 例 (気管支炎 2 例、発熱及びてんかん重積状態各 1 例)、長期投与期では解析対象 1 で 6 例 (RS ウイルス感染・てんかん・インフルエンザ、栄養障害・気管支炎・肺炎、ウイルス感染、てんかん重積状態、食欲減退・感染、肺炎各 1 例)、解析対象 2 で 3 例 (発熱・全身健康状

⁴¹⁾ CLB 又は VPA に起因すると考えられる以下の有害事象が発現し、減量が必要と判断した場合には以下のとおり減量することとした。

① 食欲減退、体重減少、悪心及び嘔吐等: VPA を 1 週ごとに投与量の 30 % の割合で減量する。

② 傾眠、筋緊張低下及び易刺激性等: CLB を 1 週ごとに投与量の 25 % の割合で減量する。

⁴²⁾ 間代発作又は強直間代発作の回数がベースライン期の発作回数に比べて 50 % 以上減少した患者を Responder と定義した。

態低下、肺炎、食欲減退各 1 例)、解析対象 3 で 1 例 (痙攣) に認められており、長期投与期における解析対象 1 で認められた栄養障害・気管支炎・肺炎及び食欲減退並びに解析対象 2 で認められた食欲減退では因果関係が否定されなかった。

因果関係が否定されなかった主な有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、表 25 のとおりであった。

表 25 国内臨床試験における因果関係が否定されなかった主な有害事象 (FAS)

	短期投与期		長期投与期		
	解析対象 1	解析対象 2	解析対象 1	解析対象 2	解析対象 3
評価例数	20	4	18	3	6
因果関係が否定されなかった有害事象	90.0 (18)	100 (4)	66.7 (12)	66.7 (2)	33.3 (2)
傾眠	80.0 (16)	75.0 (3)	16.7 (3)	0	33.3 (2)
食欲減退	50.0 (10)	100 (4)	38.9 (7)	33.3 (1)	16.7 (1)
運動失調	50.0 (10)	75.0 (3)	11.1 (2)	0	0
γ-GTP 増加	35.0 (7)	25.0 (1)	5.6 (1)	0	0
振戦	20.0 (4)	50.0 (2)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数及び体重) 及び心電図について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上より申請者は、CLB 及び VPA を併用している日本人 Dravet 症候群患者において、本剤 50 mg/kg/日の有効性が示され、安全性にも特に大きな問題がないと考えることを説明した。

(2) 海外臨床試験

1) STIPOP 試験 (5.3.3.5-01: BC.491<20 年 月～20 年 月>)

本剤、CLB 及び VPA⁴³⁾ を併用している外国人 Dravet 症候群患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (250 及び 500 mg カプセル又は 250 及び 500 mg ドライシロップ) 約 50 mg/kg/日を 1 日 2～3 回に分割し、その 1 回投与量を単回経口投与する⁴⁴⁾ と設定された。

総投与症例 35 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、5.7 % (2/35 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。なお、いずれの有害事象についても本剤との因果関係は否定されている。

また、本試験において、バイタルサイン及び心電図は評価されていない。

以上より申請者は、外国人 Dravet 症候群患者に本剤を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01: BC.299<19 年 月～19 年 月>)

CLB 及び VPA を併用している外国人 SMEI 患者 (目標症例数 100 例: 各群 50 例⁴⁵⁾) を対象に、本剤

⁴³⁾ 組み入れ直前の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、CLB: 0.4 ± 0.1 mg/kg/日、VPA: 18.2 ± 7.1 mg/kg/日であった。

⁴⁴⁾ 組み入れ時点で本剤により治療中の患者では、少なくとも 2 週間本剤の 1 日用量 (約 50 mg/kg/日、2～3 回に分割して食事中又は食後投与) が変更されていないこととされ、組み入れ時点で本剤による治療を受けたことがない患者では、3 日間かけて本剤を 50 mg/kg/日まで漸増することとされた。なお、本試験では、本剤により治療中の患者が 34 例、本剤による治療を受けたことがない患者が 1 例組み入れられている。

⁴⁵⁾ 目標被験者数の算出に利用可能な数値データがなかったため、40 例 (各群 20 例) が組み入れられた後に予備解析を実施し、主要評価項目において投与群間で有意差が認められ、臨床的に重要と考えられる差 (予備解析実施前に 25 %以上と設定) であった場合に試験を中止することが計画され、42 例が組み入れられた後に得られた試験成績に基づいて、有効性が示唆されたと判断し、試験を中止した。

の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、ベースライン期（1ヶ月間）として CLB 0.5 mg/kg/日及び VPA（試験開始前に 30 mg/kg/日以上投与されている患者では可能な限り 30 mg/kg/日に減量することとし、減量不可能な場合には試験開始前の用量を維持⁴⁶⁾）を 1 日 1～3 回に分割して食事中に経口投与した後、比較期（2ヶ月間）としてベースライン期終了時の用量にて CLB 及び VPA を併用し、本剤（250 及び 500 mg カプセル）50 mg/kg/日又はプラセボを 1 日 2～3 回に分割して食事中に経口投与すると設定された。なお、有害事象が発現した場合には、CLB 又は VPA を減量⁴⁷⁾ することと設定された。

総投与症例 42 例（プラセボ群 20 例、本剤群 22 例）全例が安全性解析対象であり、患者日誌に発作の記録がなかった 1 例を除外した 41 例（プラセボ群 20 例、本剤群 21 例）が ITT（Intent To Treat）集団及び有効性解析対象であった。

主要評価項目⁴⁸⁾ である ITT 集団における比較期 2ヶ月目の奏効率（奏効例の割合）⁴⁹⁾ は、プラセボ群 5.0 %（1/20 例）、本剤群 71.4 %（15/21 例）で、群間差（%）とその 95 %信頼区間は 66.4 [44.9, 88.0] であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率検定）。また、副次評価項目である比較期 2ヶ月目における Responder⁴²⁾ の割合は、プラセボ群 5.0 %（1/20 例）、本剤群 71.4 %（15/21 例）であった。

有害事象⁵⁰⁾（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 60.0 %（12/20 例）、本剤群 95.5 %（21/22 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群 3 例（てんかん重積状態、不全片麻痺及び痙攣各 1 例）、本剤群 2 例（てんかん重積状態及び血管浮腫各 1 例）に認められ、プラセボ群におけるてんかん重積状態、不全片麻痺及び血管浮腫については、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 40.0 %（8/20 例）、本剤群 95.5 %（21/22 例）に認められ、主な事象は、傾眠（プラセボ群 2 例、本剤群 14 例）、食欲減退（プラセボ群 0 例、本剤群 7 例）、体重減少（プラセボ群 0 例、本剤群 6 例）、激越（プラセボ群 0 例、本剤群 5 例）、体重増加（プラセボ群 4 例、本剤群 5 例）等であった。

⁴⁶⁾ 試験開始当初の VPA の投与量は、試験開始前 20 mg/kg/日、ベースライン期開始時 15 mg/kg/日と設定されていたが、試験開始 7ヶ月後に VPA に係る選択基準が当該内容に変更された。

⁴⁷⁾ 以下の有害事象が持続している場合には VPA 又は CLB を減量することとし、減量後も 2 週間にわたり持続する場合には、試験を中止することとした。

① 食欲減退又は体重減少: VPA を 10 mg/kg/日ずつ減量する。

② 傾眠又は激越: CLB を 25 %ずつ減量する。

⁴⁸⁾ 試験開始当初は、主要評価項目を「比較期の間代又は強直間代発作の回数がベースライン期の発作回数と比較して 50 %以上減少した患者の割合」と設定していたが、試験開始 7ヶ月後に「奏効率（奏効例の割合）」に変更された。

⁴⁹⁾ 以下のいずれかに該当する患者を非奏効例と定義し、非奏効例以外の患者を奏効例と定義した。

① 比較期2ヶ月目の全般性間代又は強直間代発作の回数（30日換算値）がベースライン期の発作回数に比べて50 %以上減少しなかった患者

② てんかん重積状態のため試験から脱落した患者

③ 比較期に移行後0～20日以内に発作回数がベースライン期に比べて50 %以上増加した患者

④ ベースライン期にそれ以前の期間に比べて発作回数が50 %以上増加し、比較期1ヶ月目の発作回数がベースライン期以前の回数まで回復しなかった患者

⁵⁰⁾ 体重減少及び体重増加については、医師が有害事象として報告した事象に加え、以下の場合についても有害事象とした。

軽度: 2 kg 以内の増減及び/又は比較期開始時の体重から 5～7 %の変動

中等度: 比較期開始時の体重から 7～10 %の変動

重度: 比較期開始時の体重から 10 %以上の変動

また、本試験において、バイタルサイン及び心電図は評価されていない。

以上より申請者は、CLB 及び VPA を併用している外国人 SMEI 患者に対して、本剤 50 mg/kg/日の有効性が示唆され、安全性にも大きな問題がないと考えることを説明した。

3) STICLO-Italy 試験 (5.3.5.1-02: BC.385<19 年 月~20 年 月>)

CLB 及び VPA を併用している外国人 SMEI 患者 (目標症例数 20 例: 各群 10 例⁵¹⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、ベースライン期 (1 ヶ月間) として CLB 0.5 mg/kg/日及び VPA (試験開始前に 30 mg/kg/日以上投与されている患者では可能な限り 30 mg/kg/日に減量することとし、減量不可能な場合には試験開始前の用量を維持) を 1 日 1~3 回に分割して食事中に投与した後、比較期 (2 ヶ月間) としてベースライン期終了時の用量にて CLB 及び VPA を併用し、本剤 (250 及び 500 mg カプセル) 50 mg/kg/日又はプラセボを 1 日 2~3 回に分割して食事中に投与すると設定された。なお、有害事象が発現した場合には、CLB 又は VPA を減量⁴⁷⁾ することと設定された。

総投与症例 23 例 (プラセボ群 11 例、本剤群 12 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である奏効率⁴⁹⁾ は、プラセボ群 9.1 % (1/11 例)、本剤群 66.7 % (8/12 例) で、群間差 (%) とその 95 %信頼区間は 57.6 [26.0, 89.2] であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0094$, Fisher の直接確率検定)。また、副次評価項目である Responder の割合⁴²⁾ は、プラセボ群 9.1 % (1/11 例)、本剤群 66.7 % (8/12 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 27.3 % (3/11 例)、本剤群 83.3 % (10/12 例) に認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な事象は、傾眠 (プラセボ群 1 例、本剤群 7 例)、食欲減退 (プラセボ群 0 例、本剤群 6 例)、筋緊張低下 (プラセボ群 0 例、本剤群 3 例) 等であった。なお、本試験において因果関係の有無に関する情報は収集されていない。

また、本試験において、バイタルサイン及び心電図は検討されていない。

以上より申請者は、CLB 及び VPA を併用している外国人 SMEI 患者に対して、本剤 50 mg/kg/日の有効性が示され、安全性にも大きな問題がないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) について

① 国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) の試験デザインについて

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) を非盲検非対照試験として実施した理由及び試験デザインの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦での Dravet 症候群の患者数は限られており、疾患の重篤性からプラセボ対照比較試験の実施は困難であると考えられたため、日本人患者を対象とした非盲検非対照試験を実施し、海外で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) の成績と比較検討を行い総合的に本剤の有効性を確認する開発計画を立案したこと、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) の成績との比較が可能とな

⁵¹⁾ 本試験は STICLO-France 試験の supplement の位置付けとして実施され、登録例数は 20 例と計画された。

るよう、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においては、CLB 及び VPA が投与されており、本剤の投与経験のない患者を主な対象（解析対象 1 及び 2）として、ベースライン期（4 週間）、用量調節期（4 週間）、投与維持期（12 週間）、長期投与期（40 週間）及び継続投与期（承認取得時まで）を設定し、投与維持期の 9～12 週における間代発作又は強直間代発作に関する Responder⁴²⁾ の割合を主要評価項目として設定したことを説明した。また申請者は、本剤の有効性評価について、一定の精度を担保する必要があると考え、本試験における Responder⁴²⁾ の割合の 95 %信頼区間の下限値が海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy を併合）におけるプラセボ群の Responder の割合（6.5 %）を上回ることを試験の成立条件としたことを説明した。なお申請者は、海外臨床試験において、本剤の有効性及び安全性は CLB 及び VPA 併用下で検討されているが、本邦の Dravet 症候群の治療においては Br が選択肢のひとつとなっており、薬物動態の観点から Br の併用は問題としないと考えたことから、CLB 及び VPA の他に、必要に応じて Br の併用も可能としたことを説明した⁵²⁾。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）における CLB 及び VPA の併用時の用量に係る設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-02: STICLO-Italy）では原則として CLB 0.5 mg/kg/日及び VPA 30 mg/kg/日を投与されている患者を対象として試験を実施していたことから、海外臨床試験成績との比較考察が可能となるよう、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においても、CLB 及び VPA それぞれの最大耐用量（原則として CLB: 0.5 mg/kg/日、VPA: 30 mg/kg/日）での治療歴を確認し、最大耐用量までの治療が実施できなかった症例では、その理由を確認するよう規定して試験を実施したこと、用量調節期以降の本剤併用中に CLB 又は VPA に起因する有害事象（CLB: 傾眠、筋緊張低下及び易刺激性等、VPA: 食欲不振、体重減少、悪心及び嘔吐等）の発現により、それぞれの薬剤の減量が必要と判断された場合には、各薬剤を一定の割合で減量する規定としたこと⁴¹⁾ を説明した（CLB 及び VPA の減量規定については、「(5) 本剤の用法・用量について、3) 併用 CLB 及び VPA の用量調節について」の項参照）。

機構は、国内外臨床試験における主要評価項目の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）及び海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）における主要評価項目は表 26 のとおりであり、海外臨床試験はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施されたことから、患者の安全性を確保するため、症状が悪化した患者は試験を中止し、当該患者は非奏効例として評価するとしたこと、非盲検非対照試験である国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では、Dravet 症候群特有のリスクとしててんかん重積状態が発現する可能性があることを考慮し、てんかん重積状態の発現は試験中止の基準とはせず、元の状態より悪化した際に試験中止としたことを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験において認められた非奏効例（STICLO-France 試験（5.3.5.1-01）：プラセボ群 19 例、本剤群 6 例、STICLO-Italy 試験（5.3.5.1-02）：プラセボ群 10 例、本剤群 4 例）は、ほとんどが国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）での主要評価項目（Responder⁴²⁾ の割合）と同様の基準である表 26 の基準①に該当し（STICLO-France 試験（5.3.5.1-01）：プラセボ群 15 例、本剤群 5 例、STICLO-Italy 試験（5.3.5.1-02）：プラセボ群 8 例、本剤群 3 例）、国内外で比較する際に大きな影響を及ぼさないと考えることを説明した。なお申請者は、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）では、比較期 2 ヶ月目における Responder⁴²⁾ の割合においても、本剤の有効性は示されていることを併せて説明した。

⁵²⁾ Br を併用していない患者として 5 例以上を組み入れることを規定した。

表 26 国内外臨床試験における主要評価項目

国内臨床試験 (STP-1 試験、短期投与期)	海外臨床試験 (STICLO-France、STICLO-Italy 試験)
投与維持期の 9～12 週における間代発作及び強直間代発作の回数 (30 日換算値) がベースライン期の発作回数 (30 日換算値) に比べて 50 %以上減少した患者	<奏効率 (奏効例の割合) > 以下のいずれかに該当する患者を非奏効例と定義し、非奏効例以外の患者を奏効例と定義した。 ① 比較期 2 ヶ月目の間代又は強直間代発作の回数 (30 日換算値) がベースライン期の発作回数に比べて 50 %以上減少しなかった患者 ② てんかん重積状態のため試験から脱落した患者 ③ 比較期に移行後 0～20 日以内に発作回数がベースライン期に比べて 50 %以上増加した患者 ④ ベースライン期にそれ以前の期間に比べて発作回数が 50 %以上増加し、比較期 1 ヶ月目の発作回数がベースライン期以前の回数まで回復しなかった患者

また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) の主要評価項目の評価時期が海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) での評価時期と異なることについて、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) では、投与 8 週以降の有効性は評価されていないものの、欧州の抗てんかん薬評価ガイドライン (Committee for proprietary medicinal products, *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*, CHMP/EWP/566/98 rev.1) では標準的な有効性評価期間が 12 週間以上とされていることを踏まえ、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) における評価時期を 12 週としたことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験における評価時期別の Responder⁴²⁾ の割合は表 27 のとおりであり、同一の評価時期 (投与維持期 5～8 週) において国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) と海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) を比較した場合でも、本剤の有効性は大きく異ならなかったことを説明した。

表 27 国内外臨床試験 (5.3.5.2-03、5.3.5.1-01、5.3.5.1-02) における Responder の割合

	STP-1 試験 ^{a)}	STICLO-France 試験			STICLO-Italy 試験		
		プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}
投与維持期 5～8 週 ^{c)}	50.0 (10/20)	5.0 (1/20)	71.4 (15/21)	66.4 [44.9, 88.0]	9.1 (1/11)	66.7 (8/12)	57.6 [26.0, 89.2]
投与維持期 9～12 週	65.0 (13/20)						

Responder の割合 (%) (Responder の例数/評価例数)

a) 解析対象 1

b) [] は 95 %信頼区間

c) 海外臨床試験については比較期 2 ヶ月目

② 国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) に組み入れられた患者及び評価の適切性について

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) においては、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) と同様に十分量の CLB 及び VPA を投与された患者が対象とされたが、実際に組み入れられた患者における抗てんかん薬による治療歴について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験では試験参加前に診療録等において CLB 及び VPA の規定投与量までの増量が困難と判断したことの妥当性が確認できた場合には、ベースラインにおける CLB 及び VPA の投与量が規定投与量に達しない患者でも組み入れ可能と設定していたことを説明した上で、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) のベースラインにおける CLB 及び VPA の投与量は表 28 のとおりであり、規定された投与量 (CLB: 0.5 mg/kg/日、VPA: 30 mg/kg/日) を下回る患者が多かったことを説明した。

表 28 国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、短期投与期）のベースラインにおける CLB 及び VPA の投与量

	解析対象 1 (20 例)		解析対象 2 (4 例)	
	CLB	VPA	CLB	VPA
投与量 (mg/kg/日) ^{a)}	0.36 ± 0.17 (0.05, 0.78)	27.8 ± 9.8 (9.3, 44.3)	0.36 ± 0.10 (0.20, 0.43)	22.9 ± 6.1 (15.9, 29.2)
規定投与量に達していなかった患者 (例)	17	12	4	4
いずれの薬剤も規定投与量に達していなかった患者 (例)	11		4	
いずれの薬剤も規定投与量に達していた患者 (例)	2		0	

a) 平均値 ± 標準偏差 (最小値, 最大値)

その上で申請者は、併用抗てんかん薬の投与量が規定投与量を下回った患者の多くは、過去に規定投与量までの増量経験があり、安全性の観点から減量した経緯があるか、規定投与量までの増量経験はないものの、安全性の観点から規定投与量までの増量を断念した経緯があったこと、しかしながら、CLB 及び VPA の増量が困難と判断された時点での併用抗てんかん薬の種類及び用法・用量等については把握しておらず、増量が困難と判断される根拠となった有害事象等が CLB 又は VPA によるものであるか明確に判断できないこと、また、一部の患者では過去の増量で発作コントロールが得られなかったことを理由に増量が困難と判断されたことを説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）は非盲検非対照試験として実施されており、有効性評価において保護者等の評価者の主観によるバイアスが生じる可能性を否定できないことを踏まえ、主要評価項目である間代発作及び強直間代発作の評価について、データの信頼性を高めるためにどのような方策を講じたのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では、発作日誌を記載する保護者等を対象とした試験実施前のガイダンスにおいて、Dravet 症候群の疾患特性、てんかん発作の発作型及び発作の観察法等について説明し、観察対象となる発作型を特定する方法、発作回数のカウント方法及び発作日誌への記載方法を指導したこと、当該ガイダンスの内容を理解し、発作日誌に発作の発現状況を正確に記載できると治験責任医師が判断したもののみを日誌記載者として認定したことを説明した。

機構は、国内外臨床試験における併用抗てんかん薬の規定、主要評価項目及び評価時期等、試験デザインが異なること、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）に組み入れられた患者の本剤投与以前の抗てんかん薬による治療歴が適切に把握されておらず、CLB 及び VPA のみによる治療下で両薬剤が十分に増量されたとは判断できないこと、一部の患者では過去に発作コントロールが得られなかったことを理由に増量が困難と判断されたことから、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）と海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の患者集団が同様とは言い難く、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）と海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の成績の厳密な比較検討は困難と考えるが、本剤の対象疾患である Dravet 症候群が難治性の重篤な希少疾病であり、国内臨床試験に組み入れ可能な症例数が限られていること等も勘案すると、得られた国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の成績から本剤の有効性を総合的に評価することはやむを得ないものとする。その上で機構は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）においては、プラセボ群と比較して本剤群で奏効率が高いことが示されており、十分量の CLB 及び VPA により治療されている患者において、本剤の付加投与による一定の有効性は示されていること、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においても同程度の有効性が認められていることから、日本人 Dravet 症候群患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

なお機構は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）において有効性評価を画一化するために方策を講じたことは理解するが、非盲検非対照試験においては、評価者の主観評価が有効性評価に影響を及ぼした可

能性を否定できないこと、海外においても Dravet 症候群の重篤性にもかかわらずプラセボ対照試験が実施されていることを踏まえると、今後はこのような希少疾病領域の開発においても、可能な限りプラセボ群を設定する等によりエビデンスレベルの高い臨床試験を実施することが適切と考える。

2) STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) における試験計画の変更について

機構は、STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) において、試験開始後に主要評価項目及び VPA の投与量に関する規定が変更されているが、その経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、主要評価項目の変更について、比較期 (2 ヶ月間) 終了前に試験を中止し経過観察が行われていない被験者も有効性解析対象として評価できるよう、主要評価項目を「比較期の間代又は強直間代発作の回数がベースライン期の発作回数と比較して 50 %以上減少した患者の割合」から「奏効率 (奏効例の割合)」に変更したことを説明した。また申請者は、VPA の投与量について、試験開始当初は有害事象の発現を最小限に抑えるために、組み入れ前で 20 mg/kg/日、ベースライン期開始時で 15 mg/kg/日 (最大 1000 mg/日) と設定していたが、高用量の VPA 投与を受けていたために選択基準を満たさない患者及びベースライン期に VPA を減量したことにより発作回数が増加した患者が認められたことから、VPA 減量による発作回数の増加リスクから患者を保護し、患者登録を促進するために、試験開始 7 ヶ月後に VPA の投与量に係る選択基準を変更し、30 mg/kg/日以下の場合は従来の投与量、30 mg/kg/日を超える場合は可能な限り 30 mg/kg/日まで減量することと設定したことを説明した。

機構は、STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) における試験デザインの変更が、本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) における変更前後の患者背景は、VPA の投与量が変更前と比較して変更後で高値であったことを除き、大きく異ならなかったこと、変更前後に組み入れられた患者別の奏効率⁴⁹⁾ は表 29 のとおりであり、いずれの集団においても本剤群でプラセボ群よりも改善が認められる傾向にあることを踏まえると、主要評価項目及び選択基準の変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考えることを説明した。

表 29 STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) における登録時期別の奏効率

登録時期	投与群	奏効率 ^{a)}	群間差 ^{b)}
全体	プラセボ群	5.0 (1/20)	66.4 [44.9, 88.0]
	本剤群	71.4 (15/21)	
変更前	プラセボ群	7.7 (1/13)	52.3 [23.6, 81.0]
	本剤群	60.0 (9/15)	
変更後	プラセボ群	0 (0/7)	100 [100, 100]
	本剤群	100 (6/6)	

a) 奏効率 (%) (奏効例数/評価例数)

b) [] は 95 %信頼区間

機構は、STICLO-France 試験 (5.3.5.1-01) において試験開始後に主要評価項目及び選択基準を変更したことについて、試験成績の結果解釈が困難となることから、本来であれば試験計画時に十分な検討を行った上で試験計画を立案するべきであり、得られた試験成績については、探索的な試験成績として評価することが適切と考える。

その上で機構は、本試験において変更前後で有効性に大きな差異が認められていないこと、当該試験成績を踏まえて計画・実施された STICLO-Italy 試験 (5.3.5.1-02) では主要評価項目を奏効率⁴⁹⁾、副次評価項目を投与 2 ヶ月目における Responder⁴²⁾ の割合と設定しており、いずれの評価指標においても有効性が示されていることを考慮すると、提出されている海外臨床試験成績から CLB 及び VPA 併用下で本剤を使用した場合の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。

3) 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）における Responder⁴²⁾ の割合（国内: 短期投与期 9～12 週、海外: 比較期 2 ヶ月目）について、患者背景別の解析結果は表 30 のとおりであり、各部分集団の症例数は少なく明確に結論付けることは困難であるものの、ベースライン期の発作回数が少ない患者集団において Responder⁴²⁾ の割合が低下する傾向が認められたこと、その他の背景因子による大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 30 国内外臨床試験における患者背景別の Responder の割合

		STP-1 試験 ^{a)}	STICLO-France 試験			STICLO-Italy 試験		
			プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}
性別	男性	69.2 (9/13)	9.1 (1/11)	83.3 (5/6)	74.2 [39.9, 100.0]	0 (0/5)	62.5 (5/8)	62.5 [29.0, 96.0]
	女性	57.1 (4/7)	0 (0/9)	66.7 (10/15)	66.7 [42.8, 90.5]	16.7 (1/6)	75.0 (3/4)	58.3 [6.5, 100.0]
体重 ^{c)}	中央値 ^{d)} 未満	70.0 (7/10)	9.1 (1/11)	77.8 (7/9)	68.7 [36.7, 100.0]	16.7 (1/6)	40.0 (2/5)	23.3 [-28.9, 75.6]
	中央値 ^{d)} 以上	60.0 (6/10)	0 (0/9)	63.6 (7/11)	63.6 [35.2, 92.1]	0 (0/5)	85.7 (6/7)	85.7 [59.8, 100.0]
CYP2C19 遺伝子型 ^{e)}	EM	64.7 (11/17)	5.0 (1/20)	71.4 (15/21)	66.4 [44.9, 88.0]	9.1 (1/11)	66.7 (8/12)	57.6 [26.0, 89.2]
	PM	66.7 (2/3)						
ベースラインの発作回数	中央値 ^{d)} 未満	40.0 (4/10)	0 (0/9)	54.5 (6/11)	54.5 [25.1, 84.0]	20.0 (1/5)	66.7 (4/6)	46.7 [-4.8, 98.2]
	中央値 ^{d)} 以上	90.0 (9/10)	9.1 (1/11)	90.0 (9/10)	80.9 [55.7, 100.0]	0 (0/6)	66.7 (4/6)	66.7 [28.9, 100.0]

Responder の割合 (%) (Responder の例数/評価例数)

-: 該当なし

a) 短期投与期、解析対象 1

b) [] 内は 95 %信頼区間

c) STICLO-France 試験の本剤群 1 例は体重未測定

d) STP-1 試験: 18.15 kg、STICLO-France 試験: 27.5 kg、STICLO-Italy 試験: 28.0 kg

e) STICLO-France 試験及び STICLO-Italy 試験では、CYP2C19 の遺伝子型に関する情報を収集していない。

f) STP-1 試験: 10.10 回、STICLO-France 試験: 13.24 回、STICLO-Italy 試験: 20.69 回 (30 日換算値)

機構は、CLB 及び VPA 以外の併用抗てんかん薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においては、Br の併用及び DZP 坐剤又は注射剤の頓用を可能としていたこと、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）においては Progabide の併用及び DZP 坐剤の頓用を可能としていたことを説明した上で、それらの薬剤の使用の有無別の Responder⁴²⁾ の割合（国内: 短期投与期 9～12 週、海外: 比較期 2 ヶ月目）は表 31 のとおりであり、各部分集団の症例数は少なく明確に結論付けることは困難であるものの、併用抗てんかん薬の有無により大きな違いは認められず、本剤の治療反応性に対する影響は大きくないと考えることを説明した。

表 31 国内外臨床試験における患者背景別の Responder の割合

		STP-1 試験 ^{a)}	STICLO-France 試験			STICLO-Italy 試験		
			プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}
Br	なし	75.0 (6/8)	5.0 (1/20)	71.4 (15/21)	66.4 [44.9, 88.0]	9.1 (1/11)	66.7 (8/12)	57.6 [26.0, 89.2]
	あり	58.3 (7/12)	-	-	-	-	-	-
Progabide	なし	65.0 (13/20)	5.6 (1/18)	68.8 (11/16)	63.2 [38.1, 88.3]	9.1 (1/11)	66.7 (8/12)	57.6 [26.0, 89.2]
	あり	-	0 (0/2)	80.0 (4/5)	80.0 [44.9, 100.0]	-	-	-
DZP	なし	57.1 (4/7)	0 (0/13)	76.5 (13/17)	76.5 [56.3, 96.6]	0 (0/7)	85.7 (6/7)	85.7 [59.8, 100.0]
	あり	69.2 (9/13)	14.3 (1/7)	50.0 (2/4)	35.7 [-19.7, 91.1]	25.0 (1/4)	40.0 (2/5)	15.0 [-45.4, 75.4]

Responder の割合 (%) (Responder の例数/評価例数)

-: 該当なし

a) 短期投与期、解析対象 1

b) [] は 95 %信頼区間

機構は、性別、体重等の背景因子及び併用抗てんかん薬の影響については、評価例数が少ないことから明確に結論付けることは困難であるものの、現時点で得られている情報からは、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、患者背景及び併用抗てんかん薬が本剤の有効性に及ぼす影響につい

ては、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

(2) 本剤の安全性について

1) 神経系障害について

機構は、国内外臨床試験における神経系障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において認められた神経系障害に関連する有害事象⁵³⁾ は表 32 のとおりであり、傾眠、痙攣、筋緊張低下、運動失調、運動過多等については、重度の事象も認められたことを説明した。また申請者は、神経系障害に関連する有害事象⁵³⁾ は、その多くが投与初期（1 ヶ月以内）に発現していたことを説明した。

表 32 国内外臨床試験における神経系障害に関連する主な有害事象

	短期投与試験				長期投与試験		
	STP-1 試験	STICLO 試験併合		STEV 試験	STP-1 試験		STILON 試験
		プラセボ群	本剤群		解析対象 1/2	解析対象 3	
評価例数	24	31	34	24	21	6	45
神経系障害に関連する有害事象	91.7 (22)	22.6 (7)	67.6 (23)	66.7 (16)	33.3 (7)	33.3 (2)	37.8 (17)
傾眠	79.2 (19)	12.9 (4)	61.8 (21)	33.3 (8)	14.3 (3)	33.3 (2)	2.2 (1)
運動失調	54.2 (13)	9.7 (3)	11.8 (4)	20.8 (5)	9.5 (2)	0	4.4 (2)
振戦	29.2 (7)	3.2 (1)	8.8 (3)	4.2 (1)	0	0	0
筋緊張低下	4.2 (1)	3.2 (1)	14.7 (5)	16.7 (4)	4.8 (1)	0	4.4 (2)
構語障害	0	0	5.9 (2)	4.2 (1)	0	0	0
運動過多	0	0	0	12.5 (3)	4.8 (1)	0	0
痙攣	0	3.2(1)	0	0	0	16.7 (1)	26.7 (12)

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、一部の事象については、本剤もしくは併用抗てんかん薬（CLB 又は VPA）の減量により軽快又は回復が認められたことを説明した上で、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では有害事象を理由とした中止例は認められていないことから、神経系障害に関連する有害事象の発現割合は高いものの、本剤又は併用抗てんかん薬の用量調節を行うことにより治療継続は可能であり、臨床上大きな問題となるものではないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与時に発現する神経系障害に関連する有害事象について、傾眠等が多く認められ、重度の事象も認められていること、本剤又は併用抗てんかん薬の減量によっても改善が確認されていない事象も認められることから（「(5) 本剤の用法・用量について、3) 併用 CLB 及び VPA の用量調節について」の項参照）、添付文書、医療従事者及び患者向け資材等において十分な注意喚起が必要であり、本剤の使用に際しては患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。なお、神経系障害に関連する有害事象については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

2) 精神障害について

機構は、海外臨床試験における精神障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において認められた精神障害に関連する有害事象⁵⁴⁾

⁵³⁾ MedDRA SOC「神経系障害」に該当する事象。

⁵⁴⁾ MedDRA SOC「精神障害」に該当する事象。

は表 33 のとおりであり、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）で認められた事象はほとんどが軽度の事象であったが、海外臨床試験では、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の本剤群における激越 2 例を除き、中等度又は重度の事象であったこと、精神障害に関連する有害事象は、その多くが投与初期（1 ヶ月以内）に認められたことを説明した。

表 33 国内外臨床試験における精神障害に関連する主な有害事象

	短期投与試験				長期投与試験		
	STP-1 試験	STICLO 試験併合		STEV 試験	STP-1 試験		STILON 試験
		プラセボ群	本剤群		解析対象 1/2	解析対象 3	
評価例数	24	31	34	24	21	6	45
精神障害に関連する有害事象	29.2 (7)	3.2 (1)	23.5 (8)	33.3 (8)	9.5 (2)	0	11.1 (5)
激越	8.3 (2)	3.2 (1)	17.6 (6)	4.2 (1)	0	0	2.2 (1)
初期不眠症	8.3 (2)	0	0	0	0	0	0
不眠症	4.2 (1)	0	5.9 (2)	25.0 (6)	0	0	0
攻撃性	0	0	8.8 (3)	8.3 (2)	0	0	4.4 (2)
人格障害	0	0	0	0	0	0	4.4 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、Dravet 症候群以外のでんかん患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.4-03: BC.244）においては、本剤投与により譫妄が認められていること踏まえ、添付文書上において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤投与時に発現する精神障害に関連する有害事象について、中等度又は重度の事象も認められていることから、添付文書、医療従事者及び患者向け資材等において適切な注意喚起を行うとともに、本剤の使用に際しては患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。なお、精神障害に関連する有害事象については、製造販売後調査においても検討することが必要と考える。

3) 肝機能障害について

機構は、国内外臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において認められた肝機能障害に関連する有害事象²²⁾は、STP-1 試験（5.3.5.2-03）の短期（用量調節期 4 週間及び投与維持期 12 週間）で γ -GTP 増加 8 例及び AST 増加 3 例、長期投与期で AST 増加、 γ -GTP 増加及びアンモニア増加各 1 例、STICLO-Italy 試験（5.3.5.1-02）で AST 増加 1 例が報告されているが、いずれも軽度又は中等度であり臨床上問題となるような事象ではないと考えることを説明した。なお申請者は、cohort ATU（272 例）及び海外製造販売後データ（2007 年 1 月 4 日～2011 年 5 月 4 日、推定投与患者数: 4762 人年、欧州での製造販売後調査（Dravet 症候群患者 138 例）を含む）においては、肝酵素上昇の他、重篤な有害事象として肝不全 2 件及び肝細胞融解性肝炎 1 件が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、欧州においては、投与開始前に肝機能検査を行い、その後も 6 ヶ月毎に検査を実施することが規定されているが、このような規定とされた経緯について説明した上で、本邦での対応について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州の審査の過程においては、肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の薬物動態試験が実施されていないことを踏まえ、肝機能障害を有する患者に対しては特別な注意喚起が必要と判断されたこと、また STICLO-Italy 試験（5.3.5.1-02）で認められた AST 増加については本剤との因果関係が記録されていなかったことから、製造販売後調査において肝機能検査値と本剤の関連を調査すること

が求められたこと、当該調査では6ヶ月毎に肝機能検査を実施することとし、欧州製品特性概要(SmPC)においても同様の規定を設けたことを説明した。その上で申請者は、併用薬である CLB 及び VPA についても、添付文書上で定期的な肝機能検査の実施が推奨されていることも考慮し、本邦においても6ヶ月毎に肝機能検査を実施するよう添付文書上で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、国内外臨床試験において臨床上問題となる肝機能障害は認められていないものの、少数例での検討であること、臨床試験においては肝機能障害患者は除外されており、現在得られている情報は限定的であることも考慮し、本邦においても定期的に肝機能検査を行うよう注意喚起することが適切と考える。なお、本剤が肝機能に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討することが必要と考える。

4) 血液障害について

機構は、国内外臨床試験における血液障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において認められた血液障害に関連する有害事象⁵⁵⁾は表 34 のとおりであり、いずれも軽度から中等度の事象であったことを説明した。なお申請者は、血液障害に関連する有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 34 国内外臨床試験における血液障害に関連する有害事象

	短期投与試験				長期投与試験		
	STP-1 試験	STICLO 試験併合		STEV 試験	STP-1 試験		STILON 試験
		プラセボ群	本剤群		解析対象 1/2	解析対象 3	
評価例数	24	31	34	24	21	6	45
血液障害に関連する有害事象	16.7 (4)	0	17.6 (6)	4.2 (1)	23.8 (5)	0	4.4 (2)
好中球数減少	8.3 (2)	0	0	0	9.5 (2)	0	0
血小板数減少	8.3 (2)	0	0	0	14.3 (3)	0	0
白血球数減少	8.3 (2)	0	0	0	4.8 (1)	0	0
好中球減少症	0	0	8.8 (3)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	5.9 (2)	0	4.8 (1)	0	2.2 (1)
好酸球増加症	0	0	2.9 (1)	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	4.2 (1)	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	2.2 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、欧州において投与開始前に血液検査を行い、その後も6ヶ月毎に検査を実施することが規定された経緯について説明した上で、本邦での対応について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、STICLO-France 試験（5.3.5.1-01）において、本剤群 21 例中 3 例（14.3 %）で中等度の好中球減少症が認められ、いずれも因果関係は否定されなかったことから、欧州の審査において定期的な血液検査を実施することが推奨され、欧州での製造販売後調査において血液障害と本剤との関連性を調査することが求められたこと、当該調査では6ヶ月毎に血液検査を実施することとしたため、欧州の SmPC にも同様の規定を設けたことを説明した。また申請者は、併用薬である CLB 及び VPA についても添付文書上において定期的な血液検査の実施が推奨されており、本剤の投与により CLB の血中濃度が上昇することも考慮し、本邦においても6ヶ月毎に血液検査を実施するよう添付文書上で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤による血液障害に関連する有害事象について、現在得られている情報は限定的であり、

⁵⁵⁾ MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」、HLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」に該当する事象。

好中球数の減少により感染症が重篤化する等の安全性上の懸念を払拭できないと考えることから、本剤投与前及び投与中に定期的な血液検査を実施するよう注意喚起を行うとともに、医療従事者に周知する必要があると考える。なお、血液障害に関連する有害事象については、製造販売後調査においても検討することが必要と考える。

5) 成長への影響について

機構は、国内外臨床試験における食欲減退に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON⁵⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において認められた食欲減退に関連する有害事象⁵⁶⁾は表 35 のとおりであり、重度の事象も認められたことを説明した。また申請者は、短期投与試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）における食欲減退に関連する有害事象⁵⁶⁾は、投与開始から 1 ヶ月以内に多く認められたが、STP-1 試験（5.3.5.2-03）の長期投与期及び継続症例が組み入れられた STILON 試験（参考 5.3.5.2-01¹⁶⁾）における発現割合は低かったことを説明した。なお申請者は、一部の事象については、本剤又は併用抗てんかん薬（CLB 又は VPA）の減量により軽快又は回復が認められたことを説明した。

表 35 国内外臨床試験における食欲減退に関連する有害事象

	短期投与試験				長期投与試験		
	STP-1 試験	STICLO 試験併合		STEV 試験	STP-1 試験		STILON 試験
		プラセボ群	本剤群		解析対象 1/2	解析対象 3	
評価例数	24	31	34	24	21	6	45
食欲減退に関連する有害事象	58.3 (14)	3.2 (1)	44.1 (15)	75.0 (18)	42.9 (9)	16.7 (1)	20.0 (9)
食欲減退	58.3 (14)	0	41.2 (14)	70.8 (17)	38.1 (8)	16.7 (1)	13.3 (6)
体重減少	8.3 (2)	0	23.5 (8)	8.3 (2)	9.5 (2)	0	8.9 (4)
悪心	4.2 (1)	3.2 (1)	11.8 (4)	4.2 (1)	4.8 (1)	0	0
嘔吐	4.2 (1)	0	8.8 (3)	4.2 (1)	9.5 (2)	0	2.2 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、国内外臨床試験における体重の変化について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において体重の変動が認められた患者の割合は表 36 のとおりであり、STP-1 試験（5.3.5.2-03）、STICLO 試験（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02）及び STEV 試験（参考 5.3.5.2-02¹⁶⁾）では一部の患者において 5 %以上の体重減少が認められたが、STILON 試験（参考 5.3.5.2-01¹⁶⁾）では体重が 5 %以上減少した患者は存在しなかったこと、その要因として、STILON 試験（参考 5.3.5.2-01¹⁶⁾）の投与期間が長期（範囲 0.03～4.17 年、平均 3.1 年）にわたったため、成長とともに体重が増加したことによると考えることを説明した。

⁵⁶⁾ MedDRA PT の食欲障害、食欲減退、摂食障害、悪心、嘔吐、腹部不快感、体重減少、体重異常及び成長障害に該当する事象。

表 36 国内外臨床試験における体重変動

	短期投与試験				長期投与試験		
	STP-1 試験 ^{a)}	STICLO 試験併合 ^{b)}		STEV 試験 ^{c)}	STP-1 試験 ^{d)}		STILON 試験 ^{e)}
		プラセボ群	本剤群		解析対象 1/2	解析対象 3	
評価例数	24	28	33	21	19	5	44
ベースラインから 5 %以上減少	16.7 (4)	0	24.2 (8)	28.6 (6)	31.6 (6)	20.0 (1)	0
ベースラインから 5 %未満の変動	54.2 (13)	71.4 (20)	57.6 (19)	42.9 (9)	21.1 (4)	20.0 (1)	18.2 (8)
ベースラインから 5 %以上増加	29.2 (7)	28.6 (8)	18.2 (6)	28.6 (6)	47.4 (9)	60.0 (3)	81.8 (36)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 投与維持期 12 週終了時

b) 比較期終了時

c) 投与開始 84 日目

d) 解析対象 1/2: 長期投与期 40 週時、解析対象 3: 長期投与期 52 週時

e) 最終測定時

機構は、国内外臨床試験における経時的な体重、身長の変化及び本剤が投与された患者の身長、体重推移について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において本剤が投与された症例における体重変化について、国内外のデータベース（国内：小児科学第 3 版、海外：<http://www.cdc.gov/growthcharts/charts.htm>）を基に体重パーセンタイル値を算出した結果、その推移は図 2 のとおりであり、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）においては投与開始後にパーセンタイルの低下が認められるが、その後は 50 %パーセンタイルを下回っているもののほぼ一定した推移を示しており、本剤の長期投与による影響は大きくないと考えること、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においても、評価期間は短いものの海外臨床試験と同様の傾向が認められたことを説明した。

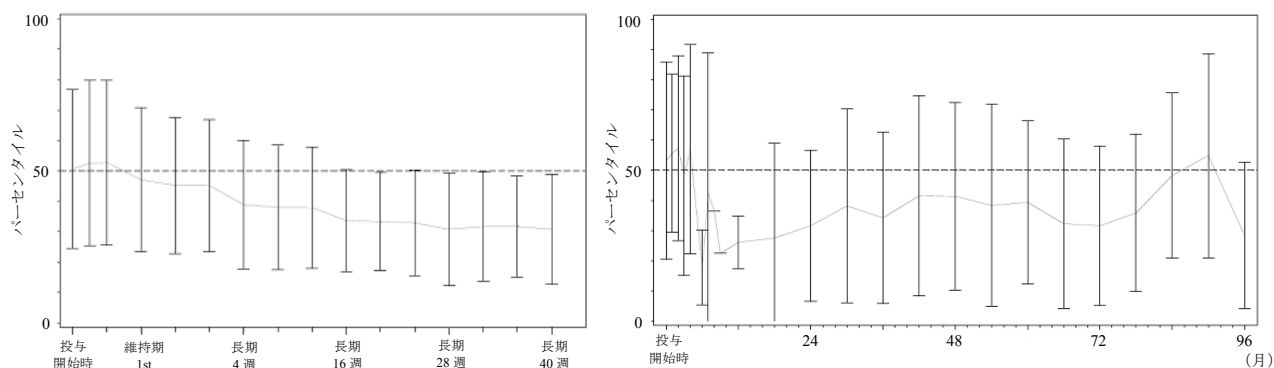


図 2 国内外臨床試験における体重の推移（左図：国内（解析対象 1）、右図：海外、平均値±標準偏差）

また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）において身長の経時推移は評価しなかったこと、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において本剤が投与された症例における身長について、体重と同様に身長パーセンタイル値を算出した結果、その推移は図 3 のとおりであり、投与期間の延長に伴い身長パーセンタイルの低下傾向が認められたことを説明した。

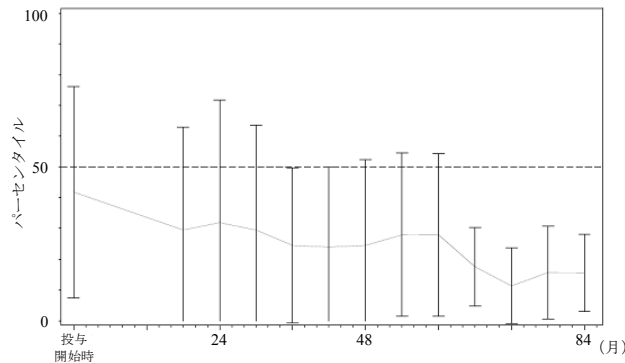


図3 海外臨床試験における身長推移（平均値±標準偏差）

機構は、Dravet 症候群患者では疾患の特性上、通常の小児よりも成長が抑制されている可能性があるものの、現在提示されているデータにおいて、本剤を投与された患者における身長及び体重は標準成長曲線よりも低い推移の傾向を示していること、本剤投与時には食欲減退に関連する有害事象が多く認められていることを踏まえると、本剤の成長への影響は否定できないものと考え、添付文書上で注意喚起を行うとともに、患者及びその家族への十分な情報提供が必要と考える。なお、食欲減退に関連する有害事象及び成長への影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

6) 離脱症状について

機構は、抗てんかん薬では投与中止時に離脱症状が発現することが知られていることから、本剤投与中止時の漸減方法及び離脱症状の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）において投与中止時の減量方法は規定しなかったこと、STEV 試験（参考 5.3.5.2-02）における中止例 2 例及び STILON 試験（参考 5.3.5.2-01¹⁶⁾）における中止例 8 例では、投与中止後の有害事象に関する情報を収集していないことから、離脱症状の発現状況及び適切な漸減方法に関する知見は得られていないことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では、本剤の投与を中止する際には、原則として 1 ヶ月以上かけて症状等を確認しながら徐々に減量し投与を中止することが適切と考え、本剤投与開始時の 4 週間の用量調節期において実施した漸増方法を参考に、1 週間ごとに 10 mg/kg ずつ、患者の症状を慎重に観察しながら漸減すると設定したことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）における中止例 5 例のうち 1 例で減量 3 週目にてんかん重積状態（複雑部分発作の重積状態）が発現したが、この患者では本剤投与前及び投与中にも複雑部分発作が認められていることから、原疾患によるものと考えられること、その他の患者については減量による離脱症状と考えられる新たな有害事象は報告されていないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、添付文書上において、徐々に減量する等慎重に減量を行うよう注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、海外臨床試験では本剤投与中止時の漸減方法及び離脱症状に関する情報が全く得られていないこと、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では漸減中止が行われた患者は 5 例であったことを踏まえると、現時点で適切な漸減方法を一律に規定することは困難と考えられ、原則として患者の状態を観察しながら慎重に漸減する必要があると考える。また、本剤投与中止時の漸減方法及び離脱症状の発現状況については、製造販売後調査での検討が必要と考える。

7) 自殺関連事象について

機構は、抗てんかん薬では自殺リスクの上昇が示唆されていることを踏まえ、国内外臨床試験及び海外製造販売後データにおける自殺関連事象の発現状況を説明した上で、本剤においても同様の注意喚起

を行う必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）、cohort ATU（272 例）及び海外製造販売後データ（2007 年 1 月 4 日～2011 年 5 月 4 日、推定投与患者数 4762 人年、欧州での製造販売後調査（Dravet 症候群患者 138 例）を含む）において、自殺関連事象⁵⁷⁾は認められていないことを説明した上で、FDA により実施された抗てんかん薬の自殺リスクに関する評価において本剤は対象となっていないこと、欧州の SmPC においても本剤の自殺リスクに関して注意喚起されていないことを踏まえると、本邦の添付文書で自殺リスクについて注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の海外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報において、自殺関連有害事象は認められていないものの、検討された症例数は限られていること、既存の抗てんかん薬の自殺リスクの作用機序は明確ではなく個別の薬剤によらないと考えられていることから、本邦の添付文書においても類薬に関する情報を記載し一定の注意喚起を行うことが適切と考える。

（3）本剤の投与対象年齢について

機構は、海外臨床試験における有効性及び安全性について、年齢による差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）における有効性について、年齢別の Responder⁴²⁾の割合（国内: 投与維持期 9～12 週、海外: 比較期 2 ヶ月目）は表 37 のとおりであり、検討された症例数は少ないものの、いずれの年齢においても有効性が示唆されたことを説明した。

表 37 国内外臨床試験における年齢別の Responder の割合

年齢区分	STP-1 試験 ^{a)}	STICLO-France 試験			STICLO-Italy 試験		
		プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}
1 歳以上 3 歳未満	40.0 (2/5)	-	-	-	-	-	-
3 歳以上 6 歳未満	88.9 (8/9)	0 (0/6)	100 (4/4)	100.0 [100.0, 100.0]	0 (0/3)	33.3 (1/3)	33.3 [-20.0, 86.7]
6 歳以上 12 歳未満	50.0 (2/4)	11.1 (1/9)	60.0 (6/10)	48.9 [12.2, 85.5]	16.7 (1/6)	66.7 (4/6)	50.0 [1.9, 98.1]
12 歳以上 19 歳未満	50.0 (1/2)	0 (0/4)	71.4 (5/7)	71.4 [38.0, 100.0]	0 (0/2)	100 (3/3)	100.0 [100.0, 100.0]
19 歳以上	75.0 (3/4)	0 (0/1)	-	-	-	-	-

Responder の割合 (%) (Responder の例数/評価例数)

:- 該当なし

a) 短期投与期

b) [] は 95 %信頼区間

また申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy、参考 5.3.5.2-01: STILON¹⁶⁾、参考 5.3.5.2-02: STEV¹⁶⁾）における年齢別の有害事象発現割合は表 38 のとおりであり、いずれの年齢においても有害事象が認められた割合は高いことを説明した。なお申請者は、国内外臨床試験において認められた主要な有害事象である傾眠及び食欲減退の発現割合については、年齢による顕著な差異は認められなかったこと、3 歳未満の患者では下痢及び鼻咽頭炎が多く認められたことを説明した。

⁵⁷⁾ MedDRA SMQ の「自殺/自傷」に該当する事象。

表 38 国内外臨床試験における年齢別の有害事象

年齢区分	短期投与試験				長期投与試験		
	STP-1 試験	STICLO 試験併合		STEV 試験	STP-1 試験		STILON 試験
		プラセボ群	本剤群		解析対象 1/2	解析対象 3	
3 歳未満	100 (5/5)	-	-	90.9 (10/11)	100 (4/4)	-	-
3 歳以上 6 歳未満	100 (9/9)	66.7 (6/9)	100 (7/7)	100 (6/6)	100 (8/8)	-	100 (6/6)
6 歳以上 12 歳未満	100 (4/4)	40.0 (6/15)	87.5 (14/16)	100 (3/3)	100 (4/4)	66.7 (2/3)	71.4 (15/21)
12 歳以上 19 歳未満	100 (2/2)	50.0 (3/6)	90.9 (10/11)	100 (4/4)	100 (2/2)	100 (2/2)	53.3 (8/15)
19 歳以上	100 (4/4)	0 (0/1)	-	-	100 (3/3)	100 (1/1)	100 (3/3)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

-: 該当なし

機構は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）では、対象患者の年齢は 3 歳以上の小児と設定されていたが、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では 1 歳以上 3 歳未満の患者も組み入れ可能とした理由について説明するとともに、予定される本剤の投与対象年齢について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の試験実施当時（1990 年代後半）は、本剤の対象となる疾患名称は SMEI であり、確定診断が可能となるのは多くの患者でミオクロニー発作の発現が確認される 3 歳前後（Dravet C et al, *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 2nd edition*, John Libbey & Company Ltd, 75-88, 1992）であったこと、治療抵抗性の Dravet 症候群患者がてんかん専門医を受診できるのは、通常の治療法で効果が認められないことが判明した後であり、通常 3 歳前後であったことから、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）の選択基準を 3 歳以上と設定したことを説明した。しかしながら申請者は、以下の点を考慮し、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では 1 歳以上の患者から組み入れ可能としたことを説明した。

- ・現在は、SMEI の中核群だけでなくミオクロニー発作を有さない辺縁群を含めた疾患の名称として Dravet 症候群が定義されており（「(4) 本剤の効能・効果について、1) 対象疾患について」の項参照）、ミオクロニー発作の発現を確認せずに Dravet 症候群と診断することが可能となったため、Dravet 症候群の診断は生後 1 年前後から可能となっていること、また Dravet 症候群患者では精神遅滞等が発現することから、診断確定後可能な限り早期に治療を開始することが望ましいと考えられること。
- ・本剤は CYP に対する阻害作用を示し、本剤自身は CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるが、CYP1A2 は生後 4～5 ヶ月、CYP3A4 は 1 歳の時点で成人と同程度まで成熟すると考えられており、CYP2C19 については 2 歳前後の小児で年齢の相関は認められていないこと（篠崎公一ら、*薬物動態学と薬力学の臨床応用 第1版*, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 189-204, 2009）。また本剤のグルクロン酸抱合に関与する UGT の活性は、発達に伴う活性獲得が比較的遅いことが知られているが（加藤隆一ら、*臨床薬物動態学*, 南江堂, 139-148, 1992）、本剤の代謝には複数の代謝酵素が関与することから、特定の酵素が未発達なことによる薬物動態への影響は小さいものと考えられること。また、海外 STIPOP 試験（5.3.3.5-01）では、35 例中 8 例が 3 歳未満であったが、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子として年齢は同定されなかったこと。
- ・海外臨床試験（参考 5.3.5.2-02: STEV）では、3 歳未満の Dravet 症候群患者が 11 例（1 歳未満: 3 例、1 歳以上 2 歳未満: 6 例、2 歳以上 3 歳未満: 2 例）組み入れられており、有効性については評価不能の患者が多く比較は困難であるが、3 歳未満の集団においても本剤が奏効した患者が認められたこと。また、安全性について、有害事象は 3 歳未満で 90.9 %（10/11 例）、3 歳以上で 100 %（13/13 例）に認められ、主な事象は中枢系有害事象及び消化器系有害事象であり、その発現プロファイルは類似していたこと。3 歳未満の集団で死亡例が 1 例（突然死）認められたが、本剤との因果関係は否定されていたこと。

ること。

- ・ cohort ATUにおいて、272 例中 91 例が本剤投与開始時に 3 歳未満であり、有害事象発現割合は投与開始時に 3 歳未満の患者で 30.8 % (28/91 例)、3 歳以上の患者で 14.9 % (27/181 例) と 3 歳未満の患者で高い傾向にあったが、いずれの年齢層においても認められた事象は類似しており、有害事象発現時の年齢区分による集計においては、3 歳未満で 8.1 % (22/272 例)、3 歳以上で 12.9 % (35/272 例) と大きく異ならなかったこと。また、欧州での製造販売後調査 (Dravet 症候群患者 138 例を含む) において、3 歳未満の患者が 33 例組み入れられているが、認められた有害事象は 3 歳以上の患者と同様の事象であったこと。
- ・ 国内臨床研究⁵⁸⁾においても 3 歳未満の患者 6 例に本剤が投与されているが、副作用は 3 歳未満で 100 % (6/6 例)、3 歳以上で 88.2 % (15/17 例) に認められ、両年齢層で認められた事象は類似しており、重篤な有害事象は報告されていないこと。

以上を踏まえ申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) においても、3 歳未満の患者での本剤の有効性及び安全性は 3 歳以上の患者と大きく異ならなかったことから、1 歳以上の患者を投与対象とすることに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、成人の Dravet 症候群患者に対する本剤の投与について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験において組み入れられた 19 歳以上の患者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) 及び STILON 試験 (参考 5.3.5.2-01) においてそれぞれ 5 及び 3 例のみであったこと、欧州での製造販売後調査 (Dravet 症候群患者 138 例を含む) においても 19 歳以上の患者は 1 例のみであったこと、19 歳以上の患者での有害事象の発現率及び重症度は 19 歳未満の患者と比較して大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、海外 STIPOP 試験 (5.3.3.5-01) では、体重増加に伴い本剤の血中未変化体濃度が上昇する傾向にあり、PPK モデルから算出した本剤 50 mg/kg/日を投与した際の定常状態における血中濃度について、体重 10 又は 60 kg の患者で C_{max} はそれぞれ 11.20 又は 25.11 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 192.31 又は 530.97 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と予測され、高体重の患者で高値を示すと考えられたこと、当該試験は 1 例を除き本剤が CLB 及び VPA とともに既に投与されていた症例を対象として実施されており、使用実態に近い用量が投与されていたものと考えられるが、体重別の本剤の投与量は表 39 のとおりであり、高体重の患者では低体重の患者と比較して投与量が低かったことを説明した。

表 39 海外 STIPOP 試験 (5.3.3.5-01) における体重別の投与量分布

体重	10 kg 未満	10-20 kg	20-30 kg	30-40 kg	40-50 kg	50-60 kg	60 kg 以上
例数	1	14	7	6	4	2	1
投与量 (mg/kg/日)	55.0	56.7 ± 15.3	48.3 ± 14.6	42.1 ± 10.9	38.9 ± 15.2	41.6	33.8

平均値 ± 標準偏差

その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1 試験、解析対象 1 及び 2) の長期 (16 週以降) において体重 50 kg 以上の患者は 3 例認められ、当該患者での本剤の平均 1 日投与量 (体重換算; 平均値 ± 標準偏差) は $1783 \pm 225 \text{ mg}$ ($37.0 \pm 5.49 \text{ mg/kg}$) であり、体重 50 kg 未満の患者 ($48.97 \pm 6.08 \text{ mg/kg}$) と比較して低かったこと、悪心、嘔吐及び薬疹等の有害事象が体重 50 kg 以上の患者でのみ認められたものの、これらの事象はいずれも軽度であったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France 及び 5.3.5.1-02: STICLO-Italy) の本剤群において体重 50 kg 以上の患者は 4 例認められ、これらの患者に本剤 (2500~2750 mg/日、46.6~50.0 mg/kg/日) を投与した際のトラフ濃度

⁵⁸⁾ 国内臨床研究 (Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009) のうち、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX より詳細を入手した 23 例 (それぞれ 20 例及び 3 例) における検討結果。

は体重 50 kg 未満の患者の範囲内であり、発現した有害事象も大きな差異は認められなかったこと、本剤を長期投与した STILON 試験（参考 5.3.5.2-01）においても、50 kg 以上の患者（9 例）で特有の有害事象は認められなかったことから、高体重の患者に対しても本剤を投与することに問題はないと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、成人 Dravet 症候群患者についても本剤の投与対象とすることに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、3 歳未満の患者への投与について、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）では 3 歳未満の患者は対象とされていないこと、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）においても 1 歳以上 3 歳未満の患者は少数例であったことから、その有効性は明確になっていないものの、海外製造販売後情報を含め、安全性に大きな問題は認められていないことを踏まえると、本剤の投与対象を 1 歳以上の患者とすることは可能と考えるが、最終的には専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。また機構は、現時点では臨床試験成績等に基づき成人 Dravet 症候群患者に対する本剤の用量の適切性、有効性及び安全性を明確に結論することは困難であるものの、小児期に本剤を投与されていた患者が成人期に継続して投与されると想定されることから、医療機関向けの資材等において国内外臨床試験における投与経験及び有害事象の発現状況等の詳細な情報を提供することが適切と考える。なお、年齢別の本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

（4）本剤の効能・効果について

1) 対象疾患について

機構は、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）における対象は SMEI（中核群）のみであるのに対し、本剤の投与対象疾患である Dravet 症候群には SMEI 辺縁群も含まれることから、対象疾患の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、Dravet 症候群には、SMEI（中核群）に加えて、SMEI に類似した臨床像を示しながらミオクロニー発作が出現しない SMEI 辺縁群も含まれるが、経過及び予後は中核群と辺縁群で同様であり、遺伝学的研究においても同じ症候群に包含されると考えられることから、ILAE（International League Against Epilepsy: 国際抗てんかん連盟）の疾患定義においては、「Dravet 症候群」という名称が提唱され（Berg AT et al, *Epilepsia*, 51: 676-685, 2010）、現在に至っていることを説明した。その上で申請者は、① Dravet 症候群患者（辺縁群を含む）を対象として実施した国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）では、解析対象 1 及び 2 に辺縁群の患者がそれぞれ 1 例ずつ含まれていたが、当該患者はいずれも Responder⁴²⁾であり本剤の有効性は示唆されているものと考え、安全性についても中核群の患者と大きく異なることはなかったこと、②欧州での製造販売後調査（Dravet 症候群患者 138 例を含む）では辺縁群の患者が 8 例登録されており、そのうち 5 例で有害事象が認められたが、辺縁群の患者で特有の有害事象は認められなかったことを説明した。以上を踏まえて申請者は、本剤の有効性及び安全性は中核群と辺縁群の患者で大きく異なることから、本剤の対象疾患を Dravet 症候群とすることに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）において本剤の有効性が示されているのは SMEI（中核群）であること、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）及び欧州での製造販売後調査において本剤が投与された辺縁群の患者はわずかであることを踏まえると、辺縁群の患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは困難と考えるが、Dravet 症候群の疾患概念を踏まえると辺縁群に対しても本剤の有効性は期待でき、現在までに辺縁群の患者において特に大きな安全性上の問題は認められていないこと等も考慮すると、本剤の効能・効果における対象疾患を Dravet 症候群とす

ることは可能と考える。なお、中核群/辺縁群別の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

2) 対象となる発作について

機構は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）において、主要評価項目としては間代発作又は強直間代発作が評価されているが、その他の発作に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1、5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）における発作型別の Responder⁴²⁾ の割合（国内: 投与維持期 9～12 週、海外: 比較期 2 ヶ月目）は表 40 のとおりであったが、間代発作及び強直間代発作以外の発作については発作を認めた症例数が少なく、これらの発作に対する本剤の有効性を明確に結論付けることは困難と考えることを説明し、本剤の効能・効果における対象発作を「間代発作又は強直間代発作」とすることが適切と考えることを説明した。

表 40 国内外臨床試験における発作型別の Responder の割合

	STP-1 試験 ^{a)}	STICLO-France 試験			STICLO-Italy 試験		
		プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{b)}
間代発作 ^{c)}	83.3 (5/6)	5.0 (1/20)	71.4 (15/21)	66.4 [44.9, 88.0]	9.1 (1/11)	66.7 (8/12)	57.6 [26.0, 89.2]
強直間代発作 ^{c)}	64.7 (11/17)						
非定型欠神発作	100.0 (3/3)	57.1 (4/7)	80.0 (8/10)	22.9 [-21.4, 67.1]	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	0.0 [-84.9, 84.9]
ミオクロニー発作	100.0 (4/4)	16.7 (1/6)	75.0 (6/8)	58.3 [16.0, 100.0]	20.0 (1/5)	83.3 (5/6)	63.3 [17.3, 100.0]
その他	85.7 (6/7)	0 (0/5)	100.0 (5/5)	100.0 [100.0, 100.0]	0 (0/1)	33.3 (1/3)	33.3 [-20.0, 86.7]

Responder の割合 (%) (Responder の例数/評価例数)

a) 解析対象 1、短期投与期

b) [] は 95 %信頼区間

c) STICLO-France 試験、STICLO-Italy 試験では間代発作及び強直間代発作別の集計はなされていない。

機構は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）における主要評価項目である間代発作又は強直間代発作以外の発作型に対する有効性について、少なくとも悪化傾向は認められていないものの、評価例数が少なく、本剤の有効性について言及することは困難であることから、本剤の効能・効果における発作型の記載については、国内外臨床試験において有効性が認められた「間代発作又は強直間代発作」とすることが適切と考える。なお、他の発作型に対する影響については製造販売後調査において検討が必要と考える。

(5) 本剤の用法・用量について

1) 開始用量及び漸増方法について

機構は、申請予定用法・用量では、20 mg/kg/日を開始用量とし、その後 1 週間以上の間隔をあけて 10 mg/kg/日ずつ増量することと設定されているが、海外臨床試験では投与開始時に漸増期間を設けておらず、欧州の SmPC では、「低用量から開始し、3 日間かけて 50 mg/kg/日まで増量する」と記載されていることから、国内外で異なる設定とした理由及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）においては、先行する STEV 試験（参考 5.3.5.2-02）において初回から維持用量を投与可能としていたこと、対象患者が小児であるため、早期に維持用量を投与することが重要と判断したことから、漸増期間を設定しなかったが、欧州における審査の過程において、併用抗てんかん薬の用量調節の必要性を考慮して 3 日間かけて漸増する旨の記載が必要と判断されたことを説明した。その上で申請者は、①開始用量を 50 mg/kg/日と設定して実施した海外臨床試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）において、投与開始初期に食欲減退及び傾眠等の有害事象が多く認められたことから、投与初期における有害事象の発現を

回避するために低用量からの漸増が必要と考えられたこと、②国内臨床研究 (Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009) では、開始用量を 50 mg/kg/日と設定していたにもかかわらず、実際の開始用量は 23 例中 14 例で 30 mg/kg/日未満であり⁵⁸⁾、これらの患者での平均開始用量は 20.9 mg/kg/日であったことを踏まえ、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) では、20 mg/kg/日から開始し、1 週間ごとに 10 mg/kg/日ずつ増量することと設定したことを説明した。また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) において、漸増期間 (用量調節期) に認められた有害事象は表 41 のとおりであり、ほぼ全ての症例で有害事象が認められたが、有害事象による投与中止例は認められなかったことから、当該漸増方法は適切であると考えることを説明した。

表 41 国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) の用量調節期における主な有害事象

	解析対象 1	解析対象 2
評価例数	20	4
有害事象	90 (18)	100 (4)
傾眠	75.0 (15)	75.0 (3)
運動失調	45.0 (9)	75.0 (3)
食欲減退	35.0 (7)	75.0 (3)
下痢	15.0 (3)	0
鼻咽頭炎	10.0 (2)	0
初期不眠症	10.0 (2)	0
振戦	10.0 (2)	0
AST 増加	10.0 (2)	0
転倒	10.0 (2)	0

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、投与開始時の漸増方法について、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) での漸増方法を用法・用量として設定することに現時点で大きな問題はないと考えるが、漸増時の安全性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

2) 維持用量について

機構は、維持用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) で 50 mg/kg/日の有効性及び安全性が確認されていること、これらの試験における血中薬物濃度と国内臨床研究 (Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009) での血中薬物濃度は類似しており、国内臨床研究においても 50 mg/kg/日が投与された患者が認められたことから、日本人でも当該用量は忍容性があり、有効性が期待できると判断し、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) における維持用量は、海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) と同様に 50 mg/kg/日と設定したことを説明した。なお申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) における用法・用量は、STEV 試験 (参考 5.3.5.2-02) における用量分布に基づいて選択されたことを併せて説明した。

次に申請者は、1 日総投与量での上限について、①一般的に成人用量を小児用量に換算する場合には、成人体重を 50～60 kg として換算することが多く、体重 50 kg のヒトにおける 50 mg/kg/日の 1 日投与量は 2500 mg/日となること、②海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-01: STILON) において、16 歳以上の患者 7 例における平均 1 日投与量分布は、1000 mg/日以下 1 例、1000 mg/日超 2000 mg/日以下 2 例、2000 mg/日超 3000 mg/日以下 4 例であり、これらの患者において有害事象は 71.4 % (5/7 例) に認められ、重篤な有害事象も認められたもののいずれも回復が認められたこと、③欧州での製造販売後調査 (Dravet 症候群患者 138 例を含む) における最大投与量は 2500 mg/日であり、体重 50 kg 前後を境に 1 日投与量が一定となる傾向が認められたこと、また、体重 50 kg 以上の患者では有害事象は 66.7 % (6/9 例) に認められ、そのうち 1 例では重篤な有害事象 (痙攣及びてんかん重積状態) が認められたが、本剤との因果

関係は否定されていること、④国内臨床研究 (Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009) においては、最大用量を 3000 mg/日と設定していたが、当該用量で維持された症例はなく、実際に用いられた最大用量は 2000 mg/日であったこと、⑤海外 STIPOP 試験 (5.3.3.5-01) では、体重増加に伴い本剤のクリアランスが低下する傾向が認められていること等を踏まえ、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) における最大用量を 2500 mg/日と設定したことを説明した。なお申請者は、この設定に伴い、開始用量についても、体重 50 kg 以上の患者においては、1000 mg/日とすることと規定したことを併せて説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) において組み入れられた体重 50 kg 以上の患者は 3 例のみ (それぞれ 54.6、50.4 及び 50.0 kg) であり、短期 (用量調節期 4 週間及び投与維持期 12 週間) での Responder⁴²⁾ は 2 例のみであったが、認められた有害事象は 50 kg 未満の患者と同様であったことを説明し、設定した用量に問題はないと考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験成績を踏まえると、本剤の維持用量を 50 mg/kg/日とすること、体重 50 kg 以上の患者における投与経験は少ないものの、1 日投与量として最大 2500 mg/日と設定することに大きな問題はないと考える。

3) 併用 CLB 及び VPA の用量調節について

機構は、添付文書 (案) において、CLB 及び VPA に起因する有害事象が発現した際の減量基準が規定されているが、その設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は CYP 阻害作用を有しており、CLB 及び活性代謝物 NCLB の血中濃度に影響を及ぼすこと、また VPA の薬物動態に対する影響は大きくないと考えられるものの、変動が生じる可能性は否定できないことから、海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) においては、CLB 又は VPA に起因すると考えられる有害事象や過量投与の臨床徴候が現れた場合には、CLB 又は VPA を減量する必要があると判断したことを説明した上で、併用抗てんかん薬の減量方法について明確な根拠はないものの、臨床現場で一般に用いられる減量幅の範囲で減量することが好ましいと考えたため、CLB に起因する有害事象 (傾眠、激越) が発現した場合には CLB を 25 % ずつ、VPA に起因する有害事象 (食欲減退、体重減少) が発現した場合には VPA を 10 mg/kg/日ずつ減量することと設定したことを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) において、本剤群で神経系障害に関する有害事象⁵³⁾ が発現した症例のうち、CLB を減量した症例は 69.6 % (16/23 例) であり、その内訳は傾眠 15 例、激越 2 例等であり、傾眠については CLB の減量により 15 例中 7 例で回復が認められたが、3 例で継続、5 例は転帰が不明であったこと、激越についてはいずれも転帰が不明であったことを説明した。さらに申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) において、食欲減退に関連する有害事象⁵⁶⁾ が発現した症例のうち、VPA を減量した症例は 26.7 % (4/15 例) であり、4 例中 2 例では VPA の減量によっても食欲減退が継続し、残りの 2 例における食欲減退及び全例の体重減少に関する転帰は不明であることを説明した。また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) においても同様の減量規定が必要と考え、欧州の添付文書での記載を踏まえて、CLB については、傾眠、筋緊張低下及び易刺激性等の発現により投与量の減量が必要と判断された場合には 1 週間ごとに 25 % の割合で減量、VPA については、食欲不振、体重減少、悪心及び嘔吐等の発現により投与量の減量が必要と判断された場合には 1 週間ごとに 30 % の割合で減量することと設定したことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) において神経系障害に関連する有害事象⁵³⁾ 又は食欲減退に関連する有害事象⁵⁶⁾ が発現した症例のうち、CLB 又は VPA の減量を行った症例及びその後の転帰は表 42 のとおりであり、一部の症例では傾眠、運動失調等の神経系障害に関する有害事象により CLB ではなく VPA が減量されているが、多くの症例において、CLB 又

は VPA の減量後に有害事象の軽快又は回復が認められたことを説明した。

表 42 国内臨床試験における有害事象により CLB、VPA 又は本剤を減量した症例

	神経系障害に関連する有害事象		食欲減退に関連する有害事象	
	解析対象 1/2	解析対象 3	解析対象 1/2	解析対象 3
有害事象 ^{a)}	95.8 (23/24)	33.3 (2/6)	66.7 (16/24)	16.7 (1/6)
CLB を減量した症例 ^{b)}	5 (0)	0	2 (0)	0
VPA を減量した症例 ^{b)}	6 (2)	0	5 (3 ^{c)})	0
CLB 及び VPA を減量した症例 ^{b)}	5 (3 ^{d)})	0	2 (1)	0
本剤を減量又は中止した症例 ^{b)}	8 (3)	0	5 (5 ^{e)})	0

a) 発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

b) 例数 () 内は、減量又は中止の約 4 週後の来院 (次回来院) までに有害事象が軽快又は回復した症例)

c) うち 1 例は、2 件の食欲減退に対しそれぞれ VPA 及び本剤が減量され、いずれも次回来院までに回復が認められた。

d) うち 1 例は、運動失調に対して VPA が減量されたが次回来院以降に回復が認められ、運動過多に対し CLB が減量され、次回来院までに回復が認められた。

e) うち 1 例は、3 件の食欲減退に対して本剤を減量し、1 件は次回来院までに回復、1 件は次回来院以降に回復、1 件は未回復であった。また、他の 1 例では、食欲減退 2 件及び嘔吐 1 件に対しそれぞれ本剤が減量され、食欲減退 2 件は次回来院までに回復が認められ、嘔吐 1 件は次回来院以降に回復が認められた。

機構は、海外臨床試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) 成績を踏まえると、CLB 又は VPA の減量により、発現した有害事象を軽減できるとは判断できないこと、また国内臨床試験 (5.3.5.2-03: STP-1) においても、神経系障害に関連する有害事象が発現した場合に CLB ではなく VPA を減量した症例や、神経系障害又は食欲減退に関連する有害事象が発現した際に併用抗てんかん薬ではなく本剤を減量又は中止した症例が存在するなど、必ずしも規定どおりの減量がなされていないこと、また、特に神経系障害に関連する有害事象について、本剤及び併用抗てんかん薬の減量による軽減が認められていないことを考慮すると、国内外臨床試験成績に基づく検討には限界があり、添付文書において CLB 及び VPA の減量を厳密に規定することは困難と考える。その上で機構は、適正使用のための情報提供資料等において臨床試験で実施した減量方法を参考情報として記載し、患者の状態を観察しながら医師の判断により各薬剤の用量調節を行うことが適切と考える。なお、有害事象発現時の本剤及び併用抗てんかん薬の用量調節方法の適切性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

(6) 欧州における承認審査の経緯について

機構は、欧州における本剤の承認が条件付承認とされた経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy) では、本剤投与により血中 CLB 濃度が 1.47~1.72 倍、活性代謝物である NCLB の血中濃度が 2.72~5.04 倍に上昇したことから、欧州での審査時に、CYP 阻害作用を有する本剤との併用によって CLB の体内動態が変化したことが、本剤の有効性に寄与した可能性を否定できないと判断され、本剤の作用機序についてさらなる検討を行う必要性が指摘されたこと、本薬ドライシロップ剤と本薬カプセル剤のバイオアベイラビリティを比較したデータがないことが指摘されたことを説明し、これらの指摘を踏まえて、以下のような検討を追加実施するよう求められたことを説明した。

- ① CLB 及び VPA で十分にコントロールされていない Dravet 症候群の小児患者を対象として、VPA の併用下で CLB の通常用量に本剤を上乗せした場合と CLB を高用量投与した場合の有効性を比較する無作為化比較試験を 2009 年までに実施すること。
- ② 健康男性被験者 24 例を対象に本薬カプセル剤及びドライシロップ剤 500 mg の単回投与時の生物学的同等性試験を 2007 年までに実施すること。

次に申請者は、カプセル剤及びドライシロップ剤の生物学的同等性試験成績（5.3.1.2-01: STIVAL）は既に実施済みであること（「4. 臨床に関する資料の概要、（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）を説明した上で、VPA の併用下で CLB の通常用量に本剤を上乗せした場合と CLB を高用量投与した場合の有効性を比較する臨床試験については、2011 年 11 月の欧州規制当局における条件付承認に関する年次更新の際に、①選択除外基準を踏まえると患者数の確保が困難であり、当該追加試験の実現可能性が極めて低いこと、②CLB 高用量群では血中 NCLB 濃度は CLB の投与量に応じて直線的に増加するのに対し、CLB の通常用量に本剤を上乗せした場合には、本剤が血中 NCLB/CLB 濃度比に影響を与えるため（海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）のベースライン期及び比較期それぞれについて、本剤群で 7.1～16.2、プラセボ群で 4.6～5.3）、CLB 及び NCLB の血中濃度を揃えた条件下で本剤の有効性を評価することが困難であること等の理由により、当該追加試験を実施しないことが欧州規制当局により了承されたことを説明し、その代替として、本邦で実施した STP-1 試験（5.3.5.2-03）の 1 年までの成績を提出することが新たな条件とされたことを説明した。

機構は、実施可能性等の観点から当初の追加臨床試験の実施が困難と判断されたことはやむを得ないと考えるが、欧州規制当局が懸念しているように、現時点で CLB の増量に対する本剤投与の有用性は明確になっていないことから、本剤の主たる作用機序及び臨床上的有用性について引き続き検討することが適切と考える。

（7）本剤の Dravet 症候群治療における臨床的位置付けについて

機構は、Dravet 症候群患者の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、Dravet 症候群は比較的新しく特定された病態であり、海外においては、米国神経学会・米国てんかん学会の新規抗てんかん薬使用に関する勧告（French JA et al. *Neurology*, 62: 1261-1273, 2004）や国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy: ILAE）の単剤治療ガイドライン（Glauser T, et al. *Epilepsia*; 47: 1094-1120, 2006）には Dravet 症候群の記述自体がないこと、また本剤が欧州で条件付承認を取得した 2007 年以降に改訂された治療ガイドラインは少なく、Dravet 症候群の確立した治療法は示されていないことを説明した上で、英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE）のてんかん治療ガイダンスでは、VPA 又はトピラマートが第一選択薬として、また、第一選択薬では治療困難な場合の治療法として、CLB 又は本剤の併用療法が推奨されていること（NICE, *The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 2012）を説明した。また申請者は、本邦における Dravet 症候群の治療の現状について、発作型に応じて、VPA、ベンゾジアゼピン系薬剤、Br 又は ESM を選択し、次いでアセタゾラミド、ゾニサミドやケトン食療法等を導入する方法が報告されているが（厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（13 指-1）、てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究, 2003）、画一的な治療法は規定されるに至っていないこと（Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009）、日本てんかん学会による「新規抗てんかん薬を用いた薬物治療のガイドライン」（藤原建樹ら、てんかん研究, 28: 48-65, 2010）では、本剤の CLB 及び VPA との併用投与として実施された 2 つのプラセボ対照試験（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）がエビデンスとして強く推奨されており、本邦での本剤の使用実績として、「乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究」が実施され、日本人 Dravet 症候群患者における本剤の有効性を示唆する報告がなされている（Inoue Y et al, *Epilepsia*, 50: 2362-2368, 2009）

ことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の使用により、Dravet 症候群におけるてんかん発作及びそれがもたらす発育遅延への影響の早期からの適切なコントロールが可能となり、長期的な QOL の改善に寄与しうるものと考えていることを説明した。

機構は、現在提示されている海外臨床試験成績（5.3.5.1-01: STICLO-France、5.3.5.1-02: STICLO-Italy）に基づき、CLB 及び VPA 併用下において、本剤のてんかん発作（間代発作及び強直間代発作）に対する抑制効果は示されているものと判断することは可能であり、長期的な発育への影響及び QOL の改善については明確になっていないものの、Dravet 症候群に対する治療の選択肢が限られている状況を鑑みると、本剤は Dravet 症候群に対する治療の新たな選択肢となるものと考えている。

（8）製造販売後調査の計画について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られ、海外製造販売後においても十分な安全性情報が集積しているとは言い難いことを踏まえると、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、性別、年齢、体重、前治療薬及び併用抗てんかん薬の種類及び数等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、肝又は腎機能障害患者における安全性、呼吸器系及び心血管系への影響、神経系障害、精神障害及び血液障害に関連する有害事象の発現状況、食欲減退に関連する有害事象及び成長への影響等について十分に検討する必要があると考える。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、5.3.5.2-03 において治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正を確認できず、また、当該変更・修正についての理由を入力することができないシステムであったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-03）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、クロバザム（CLB）及びバルプロ酸ナトリウム（VPA）で十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対する CLB 及び VPA との併用療法における本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。日本人を対象とした臨床試験成績は限定的であるが、海外臨床試験成績も含め総合的に判断すると、本剤は CLB 及び VPA で効果不十分な Dravet 症候群患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。呼吸器系及び心血管系に対する影響等の本剤の安全性について、非臨床試験及び臨床試験に基づく体系的な検討は行われておらず、本剤の潜在的リスクの評価は必ずしも十分とは言いが、Dravet 症候群が難治性の重篤な希少疾病であり、本剤の医療上の必要性を考慮すると、安全性に関する十分な方策を講じることを前提として、現時点で本邦の医療現場に提供することは許容

できると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名] ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg、
同カプセル 250 mg
[一 般 名] スチリペントール
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られているため、本剤の有効性及び安全性について、引き続き慎重に検討することが必要と考え、本剤の製造販売後に、全症例を対象とした長期の使用成績調査を実施し、本剤の有効性及び安全性について十分に検討するよう申請者に対応を求めた。また機構は当該使用成績調査において、クロバザム (CLB) 及びバルプロ酸ナトリウム (VPA) で十分な効果が認められない Dravet 症候群患者を対象として、患者背景（性別、年齢、体重、SMEI 中核群/辺縁群の別、前治療薬及び併用抗てんかん薬等）及び本剤の血中濃度と安全性及び有効性の関係、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤の安全性及び有効性、カプセル剤とドライシロップ剤の切り替え時の安全性及び有効性、本剤が呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響、肝機能障害、腎機能障害、血液障害、神経系障害、精神障害及び皮膚障害に関連する有害事象の発現状況、食欲減退に関連する有害事象及び成長への影響、本剤投与中止時の漸減方法及び離脱症状の発現状況を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、本剤が投与される全例を対象として 1 症例あたり最大 3 年間観察できる調査を実施することを説明した。また申請者は、本調査において、本剤、CLB 及び VPA 並びに他の併用抗てんかん薬の投与量及び投与時期等について情報を収集し、安全性及び有効性に及ぼす影響を検討することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積さ

れるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 現在継続中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の継続投与期及び海外製造販売後データにおける最新の状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-03: STP-1）の継続投与期において現時点（20 年 月 日データカットオフ）までに収集された有害事象について、死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象はてんかん 5 例、発熱、インフルエンザ、脱水及び痙攣各 1 例が認められ、てんかん 1 例については因果関係が否定されなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後データにおいて現時点までに新たな死亡例及び未知の有害事象は報告されていないことを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、これまでに得られている情報に加え、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、本邦の製造販売後調査、海外製造販売後のデータについて、今後とも情報を集積し検討する必要がある、新たな情報が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供が必要があると考えます。

(3) その他の事項について

ドライシロップ剤には、香料である が新添加剤として配合されている。機構は、当該添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から特段の問題はないと判断した。また、安全性についても、提出された資料から今回の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	32～33	各抗てんかん薬（いずれも 1 μ M）単独では	DZP（1 μ M）、CZP（1 μ M）及び CLB（10 μ M）それぞれ単独では
17	1	ラットにエチニルエストラジオール（1.5 及び 2 mg/kg/日）を	マウスにエチニルエストラジオール（1.5 及び 2 mg/kg/日）を
21	22	また、本薬 R 体又は S 体・・・	また、R 体又は S 体・・・
26	5	他の海外臨床試験及び海外製造販売後調査等において SMEI 患者では	他の海外臨床試験（SMEI 患者対象）及び海外製造販売後調査等において Dravet 症候群患者では
49	6	本剤の 1 日平均投与量（平均値±標準偏差）は表 23 のとおり	本剤の 1 日平均投与量の分布は表 23 のとおり

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバ

ルプロ酸ナトリウムとの併用療法

[用法・用量]

通常、1歳以上の患者には、スチリペントールとして1日 50 mg/kg を1日 2～3回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は1日 20 mg/kg から開始し、1週間以上の間隔をあけ 10 mg/kg ずつ増量する。ただし、体重 50 kg 以上の患者には、スチリペントールとして1日 1000 mg から投与を開始し、1週間以上の間隔をあけ 500 mg ずつ増量する。

なお、1日最大投与量は 50 mg/kg 又は 2500 mg のいずれか低い方を超えないこととする。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。